

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

638

N°

Année 1900

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le vendredi 20 juillet 1900, à 9 heures

PAR

GREEN

LEUCÉMIE AIGUË

Président : M. POTAIN, Professeur.

*Juges : MM. { RAYMOND, Professeur.
DÉJERINE, Agrégé.
TEISSIER, Agrégé.*

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical

PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS
3, RUE RACINE, 3

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

N°

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

638

Présentée et soutenue le vendredi 20 juillet 1900, à 9 heures

PAR

GREEN

LEUCÉMIE AIGUË

Président : M. POTAIN, Professeur.

*Juges : MM. { RAYMOND, Professeur.
DÉJERINE, Agrégé.
TEISSIER, Agrégé.*

Lé Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical



PARIS

GEORGES CARRÉ ET C. NAUD, ÉDITEURS
3, RUE RACINE, 3

1900

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	CH RICHET
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	DEBOVE.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	CORNIL.
Opérations et appareils.....	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	BERGER.
Thérapeutique.....	POUCHET.
Hygiène.....	LANDOUZY.
Médecine légale.....	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale.....	BRISAUD.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale.....	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
Clinique des maladies des enfants.....	DIEULAFOY.
Clinique des maladies syphilitiques.....	GRANCHER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'en- céphale.....	FOURNIER.
Clinique des maladies nerveuses.....	JOFFROY.
	RAYMOND
Clinique chirurgicale.....	TERRIER.
	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique.....	PANAS.
Clinique des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchement.....	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
ANDRÉ.	GAUCHER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MENÉTRIER.	VARNIER.
BROCA Auguste.	TOURETTE.	MERY.	WALLICH.
BROCA André.	HARTMANN.	ROGER.	WALTHER.
CHARRIN.	LANGLOIS.	SEBILEAU.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	WURTZ.
DELBET.	LEGUEU.	THIERY.	
DESGREZ.	LEJARS.		

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE,

A MA MÈRE

Respectueux hommage de filial attachement.

A MA SŒUR A MES FRÈRES



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552228_0027

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études il nous reste un agréable devoir à remplir auprès de tous ceux de nos maîtres qui nous ont instruit de leur enseignement et aidé de leurs excellents conseils.

MM. Duguet, Robin, Taisans, Constantin Paul, que la mort a enlevé trop tôt, M. le professeur Jaccoud, en nous accueillant si amicalement dans leurs services, nous ont permis de nous initier à la pratique de la médecine moderne, à la vraie médecine clinique ; nous n'oublierons jamais les bonnes années, si utiles, si profitables, passées auprès de tels maîtres.

M. le professeur Berger et M. le professeur agrégé Delbet nous ont initié non seulement aux difficultés de la chirurgie moderne, mais encore aux finesses de cette même chirurgie ; nous conserverons toujours précieux le souvenir de leur grand talent opératoire et de leur bienveillance à notre égard.

Les excellentes leçons de M. le professeur Pinard nous ont initié aux difficultés de l'obstétrique, qu'il veuille bien recevoir l'hommage de notre profonde et respectueuse reconnaissance.

Nous n'oublierons jamais les savantes leçons cliniques de M. le docteur Sabouraud ; nous tenons à l'assurer de notre profonde reconnaissance et à le remercier des marques d'intérêt qu'il nous a portées.

Enfin que M. le professeur Potain veuille bien recevoir l'expression de notre vive gratitude pour l'enseignement si utile et si élevé, ainsi que pour les excellents conseils qu'il a bien voulu nous donner pendant tout le temps que nous avons passé dans son service. Nous le prions aussi de bien vouloir accepter notre respectueuse reconnaissance pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de cette thèse.

GÉNÉRALITÉS

S'il est une maladie importante tant au point de vue microscopique que pathogénique et physiologique, qui passionne et passionnera peut être encore longtemps les les micrographes, c'est bien la leucémie.

L'expression de leucémie s'applique à un état particulier du sang dû à une augmentation considérable du nombre des leucocytes, d'où à la place de la couleur normale rouge vif, une teinte violacée, blanc grisâtre ou café au lait (λευκον blanc αιμα sang).

Sous ce nom de leucémie on comprend diverses affections des organes hématopoiétiques se traduisant par une accumulation des globules blanc dans le sang et par une diminution des globules rouges. Bennett, le premier, en 1845, publia « deux cas de maladie et d'hypertrophie de la rate où la mort était survenue par suite de matière purulente dans le sang ».

Virchow, un peu plus tard, rapportait une observation du même genre qu'il intitula d'abord Weisess Blut puis, plus tard, leukaimie, nom transformé par Leudet en leucémie ; où Bennett trouva des globules de

matière purulente et de la lymphe, Virchow vit des leucocytes et il rattacha l'énorme proportion de globules blancs constatés dans le sang à des lésions des organes hématopoiétiques (rate ganglions) d'où sa division de la leucémie en ganglionnaire et splénique.

Dans l'une, leucémie ganglionnaire, hypertrophie ganglionnaire prédominante et présence dans le sang des globules blancs normaux, dont le noyau volumineux est très souvent libre dans le sang des cadavres.

Dans l'autre, leucémie splénique, hypertrophié de la rate prédominante et présence dans le sang de globules blancs, ressemblant aux leucocytes normaux, mais plus grands, arrondis et un peu granuleux.

La leucémie était créée et on la décrivit un peu partout soit sous le nom de leucémie soit sous celui de leucocythémie, mais la question ne tarda pas à se compliquer par la constatation que l'intestin (Behier Rendu) les amygdales (Demange), la peau (Philippart, Nachter Kaposi), les os, la moelle des os (Rouvier, Mursick, Neumann) pouvaient devenir le point de départ de la leucocythémie.

On insista surtout sur les altérations de la moelle osseuse. Neumann fit voir que les lésions de la rate et des ganglions sont inconstantes dans la leucémie, tandis que la moelle osseuse a toujours révélé des altérations profondes d'hyperplasie, d'altérations d'aspect pyoïde ou purulent dans la forme commune splénique, altération d'aspect rougeâtre lymphadénoïde, dans la forme lymphatique ou ganglionnaire. D'après Neumann la moelle atteinte d'hyperplasie pyoïde était « caracté-

risée par la disparition du réseau capillaire normal ; à chaque pulsation les éléments anatomiques médullaires détachés et repoussés directement dans les voies vasculaires efférentes s'accumulaient dans le torrent circulatoire ». Neumann vit une preuve de cet apport constant et abondant de cellules émanées de la moelle osseuse dans l'apparition de globules rouges nucléés qu'il décela dans le sang durant la vie et qui avaient déjà, à diverses reprises, été vus post-mortem chez d'autres leucémiques ; il admit le passage dans le sang périphérique de ces globules rouges nucléés qui physiologiquement président à la formation des hématies dans la moelle passage rendu plus facile par les modifications pathologiques du réseau sanguin médullaire, les globules rouges entraient dans la circulation générale avant d'être arrivés à maturité au sein de la moelle osseuse, c'est-à-dire au stade anucléé.

En résumé, leucémie ganglionnaire splénique et médullaire avec sous-variétés amygdalienne, intestinale, cutanée, tel était le bilan obtenu lorsqu'on s'aperçut que dans certains cas ou les organes hématopoiétiques ou lymphoïdes étaient hypertrophiés, la leucémie manquait et on voulut en faire une maladie particulière qu'on décrivit sous le nom d'anémie lymphatique ou de pseudo-leucémie (Wunderlich) et de lymphadénie aleucémique. Suivant que tel ou tel organe était hypertrophié et acquerrait par sa symptomatologie une importance prépondérante, on admettait telle ou telle variété de lymphadénie aleucémique ; on décrivait les formes nouvelles suivantes.

1° Splénomégalie primitive, anémie splénique (Woillez Collin, Wunderlich Gresinger, Muller, Landouzy, Potain, Strumpell, Banti, Gaucher, Debove, Bruhl).

2° Anémie pseudo-leucémique infantile (Von Jaksch, Hayem Luzet, véritable lymphadénie splénique des nourrissons).

3° Lymphadénie amygdalienne (Demange).

4° Lymphadénie intestinale (Kelsch, Gilly).

5° Lymphadénie testiculaire (Trélat, Malassez, Monod Terrillon).

6° Lymphadénie cutanée (Alibert, Bazin, Ranvier, Gillot, Landouzy, Debove, Vidal et Brocq, Benoist, Perrin, Hallopeau Jeanselme, Leredde, Malherbe).

7° Lymphadénie ganglionnaire (Bonfils, Trousseau, Potain, Laboulbène, Leudet, Wunderlich), aujourd'hui démembrée en :

a) Adénie maladie infectieuse pouvant exister chez les enfants ou chez l'adulte (Roux, Launois, Maffucci, Labbé Traversa, Barbacci Manfredi, Delbet, Guillermet, Regnier Rudler, Chapus).

b) Adénie infectieuse chronique d'origine microbienne (Combemale).

c) Lymphocytome pseudo-leucémique aigu (Pel, Ebstein).

d) Lymphocytome aleucémique.

e) Lymphosarcome ou lymphocytosarcome (Kundrat, Chiari, Goppert, Duclion).

f) Macropolyadénopathie tuberculeuse progressive (Welshaupt, Dietrich, Woetzold, Brentano, Tangl, Askazy, Delbet, Regnier, Sabrazes, Sternberg, Courmont, Tixier, Bonnet, Berger, Besançon, Hainebach).

Peut-on inférer de là que la leucémie ou leucocythémie et la lymphadénie sont deux entités morbides différentes ou bien faut-il considérer avec Wunderlich, Jaccoud, Labadie Lagrave, Ranvier, la leucocythémie, comme un fait contingent et accessoire, un épiphénomène, survenant ou non au cours de la lymphadénie, et créer une diathèse lymphogène ; il semble que plus on va dans l'étude de la lymphadénie plus on doit l'identifier avec la leucocythémie (Ranvier, Cornil) ; on a vu en effet une lymphadénie primitivement leucémique se transformer en lymphadénie aleucémique (G. Lyon) ; ne voyons-nous pas tous les jours une adénie présenter vers la fin de son évolution de la leucémie ; Kimhaü et Weiss n'ont-ils pas amené la transformation d'une pseudo-leucémie ganglionnaire en une leucémie lymphatico-liénale par injections sous-cutanées de pilocarpine ? le massage, l'électrisation ne produisent-ils pas un effet analogue comme l'a démontré Arnozan ?

Ainsi donc en résumé leucémie splénique ganglionnaire, médullaire avec états en apparence différents (pseudo-leucémies) pouvant à un moment quelconque de son évolution se terminer par leucémie. Tel était l'état de la question lorsque celle-ci est venue se compliquer non seulement des leucocytoses et de la leucémie aiguë, mais encore de l'état particulier des leucocytes dans la leucémie chronique, les leucocytoses et la leucémie aiguë.

Lorsque la découverte de la leucémie par Virchow eut attiré l'attention des observateurs sur la teneur du sang en globules blancs, il parut un certain nombre d'obsér-

vations où était notée une augmentation numérique de ces globules, sous le nom de leucocythémie bien que le syndrome morbide fut tout différent ; Virchow montra que l'on doit établir une distinction entre l'augmentation temporaire du nombre des globules blancs ou leucocytose et leur augmentation.

En dehors de la leucocythémie on rencontre très souvent, en effet, l'augmentation de nombre des globules blancs. A l'époque où Virchow établit cette distinction, le diagnostic hématologique de la leucémie et de la leucocytose ne souffrait pas de difficulté ; à la première appartenaient les augmentations énormes du nombre des leucocytes ; à la seconde des augmentations modérées ; il n'en est plus de même aujourd'hui ; d'une part on conçoit des faits appartenant à leucémie où la proportion des globules blancs aux rouges est bien inférieure à 1/15 rapport, limite indiqué par Virchow ; d'autre part il est des leucocytoses où l'augmentation numérique des globules blancs est telle que le diagnostic est resté en suspens. Il résulte de là que le diagnostic hématologique, s'il n'est fondé que sur l'estimation du nombre des leucocytes, peut prêter à bien des difficultés ; on peut dire à ce point de vue qu'il y a leucocytose de 6,000 à 100,000 par millimètre cubes et leucocythémie au delà. Il vaut mieux, en effet, se rapporter au chiffre absolu des leucocytes qu'à leur rapport avec celui des globules rouges, car ceux-ci diminuent toujours de nombre et sous des influences qui peuvent être différentes de celles qui provoquent l'augmentation des blancs.

Erlich admettait que le sang leucémique renferme

toujours une plus grande quantité de cellules éosinophiles, cela n'est pas exact (Troje), car dans le sang d'individus sains on a trouvé une proportion considérable de ces mêmes leucocytes; de plus aujourd'hui on connaît des leucocytoses éosinophiliques.

Muller et Rieder ont cherché un autre critérium hématologique; pour eux la leucocytose n'est caractérisée que par l'augmentation des globules blancs qui existent toujours dans le sang normal, dans la leucémie au contraire on trouve dans le sang des cellules de la rate et de la moelle des os; ces cellules sont analogues aux leucocytes à grains neutrophiles d'Erlich (leucocytoses neutrophiles, les plus fréquentes); mais cela ne saurait pour Troje mener à aucun résultat satisfaisant; ce dernier a, il est vrai, rencontré parfois dans le sang leucémique des cellules incolores remarquablement grosses, ressemblant par leurs propriétés morphologiques et tinctoriales aux cellules médullaires de Cornil, mais il ne lui a jamais été possible, de même que pour les cellules médullaires de la moelle osseuse, même en se servant des procédés indiqués par Muller, de remarquer quelques traits caractéristiques autorisant à les séparer des grosses cellules mononucléaires qu'on voit aussi dans le sang des personnes bien portantes; aussi Troje ne les considère-t-il que comme une variété particulière de leucocytes mononucléaires qui se sont hypertrophiés dans la moelle osseuse; pour le diagnostic différentiel d'avec la leucocytose, Troje attache plus d'importance à la différence de formes que Muller a signalée dans les cellules éosinophiles du sang leucémique; il regarde

comme caractérisant la leucémie non pas seulement cette forme différente des cellules éosinophiles seules, mais encore les formes différentes des leucocytes en général, la présence de nombreux types mononucléaires, de grosseur généralement moyenne à côté des types du sang normal; en comparaison de ces cellules à liseré protoplasmatique étroit ou homogène, à noyau relativement gros, finement réticulé, arrondi ou ovale, les formes usuelles de leucocytes, globules de la lymphe, leucocytes polynucléaires et gros leucocytes mononucléaires peuvent être en très petit nombre, même en nombre inférieur à la normale; Troye considère ces leucocytes de moyennes dimensions qui prédominent dans le sang leucémique comme la forme jeune des globules blancs du sang et il les identifie avec les cellules mures prêts à se diviser que Flemming a décrites dans les centres germinatifs des ganglions lymphatiques, tandis que d'ordinaire ces cellules incolores subissent dans les organes hématopoiétiques une transformation avant d'arriver dans le courant sanguin ou dans la lymphe en se métamorphosant en gros leucocytes à un ou plusieurs noyaux dans la rate et la moelle des os, en globules de la lymphe dans les ganglions chez les leucémiques sans avoir achevé leur évolution.

Contrairement à Spronck qui assure que dans la circulation sanguine normale, deux pour mille des globules blancs sont en voie de Karyokinèse, Troye déclare malgré de nombreuses recherches n'avoir jamais constaté de mitose des leucocytes que dans le sang des leucémiques et il est arrivé à croire que pour se diviser

les leucocytes ont besoin d'un état de repos qu'ils trouvent dans les mailles du tissu conjonctif des organes homatopoiétiques.

Pour Hayem la coexistence de globules rouges à noyau avec une leucocytose fait pencher la balance en faveur de la leucémie ; cependant ce signe n'a rien d'absolu, car chez les tout jeunes enfants, on trouve assez facilement ce passage des cellules rouges dans le sang, il a plus d'importance chez l'adulte. Il faut remarquer ici que dans le cancer avec leucocytose, le sang peut à la période terminale de la maladie renfermer des cellules rouges. Pour Luzet le diagnostic hématologique de leucémie pourrait être posé si on trouvait dans le sang beaucoup de cellules rouges en karyokinèse.

Erich par ses découvertes techniques appliquées à l'hématologie a éclairé d'un jour nouveau le problème de l'origine et de l'importance seméiologique des divers globules blancs ; il a démontré que le protoplasma de globules blancs renferme outre le noyau des granulations qui se comportent d'une façon différente à l'égard des couleurs d'aniline ; aussi les divise-t-il en granulations α , β , γ , δ , ϵ ; il s'agit là de différences chimiques bien réelles ainsi que le démontrent les réactions diverses :

- a) Milieux dissolvants : eau, acides, alcool, glycérine ;
- b) Volume, forme et réfringence ;
- c) Résistance diverse aux températures élevées ;
- d) Répartition de ces granulations dans le corps de la cellule.

Erich classe les couleurs d'aniline d'après d'autres principes que les chimistes ; il appelle *colorants acides*

les combinaisons où le principe colorant est fourni par un acide comme dans le picrate d'ammoniaque : éosine, aurantia, induline, nigrosine, les *colorants basiques* sont pour lui, formé d'une base colorante et d'un acide indifférent (l'acétate de rosaniline par exemple). A cette classe appartiennent : la fuchsine, le brun Bismarck, la safranine, la gentiane, le dahlia et le violet de méthyle. Enfin les *colorants neutres*, comme le picrate de rosaniline résultent de la combinaison d'une base et d'un acide colorants : bleu de méthylène, vert de méthyle.

Suivant que les globules blancs ont des granulations qui prennent les couleurs acides, basiques ou neutres, il désigne ces cellules sous le nom de cellules acidophiles ou éosinophiles; de cellules basophiles et de cellules neutrophiles ou acidophiles avec les granulations α . 1° les cellules éosinophiles sont les plus importantes elles prennent une coloration intense, caractéristique par les couleurs acides d'aniline, surtout par l'éosine; l'étude de ces cellules serait très importante; car d'après Erlich elles n'augmentent pas en nombre dans la leucocytose aiguë ordinaire, mais très notablement au contraire dans la leucémie; il semble aujourd'hui que ces cellules éosinophiles aient perdu pas mal de leurs valeur, et on arrive à ne plus les envisager que comme des manifestations pouvant se rattacher à des états morbides variés (asthme, leucémie, hémorrhoides, migraine, emphyseme, pellagre, névroses, pemphigus, prurigo, proriasis urticaire, dermatité herpétiforme (Leredde et Perrin) lichen, plan bulleux, érythème multiforme, ablation de la rate, période post-fébrile des maladies infectieuses helminthiase,) etc. chlorose, maladies hépatiques et rénales.

2° Les cellules aux granulations β (amphophiles, indulinophiles) sont sensibles aux colorants acides et basiques, on les trouve dans le sang du cobaye, des lapins et des oiseaux, elles sont peu intéressantes.

3° Les cellules à granulations basophiles se colorent avec les solutions basiques ordinaires d'aniline, c'est-à-dire avec les colorants ordinaires des microbes: bleu de méthyle, violet de gentiane, fuchsine, brun de Bismarck. A ce groupe appartiennent les granulations γ et δ les granulations γ (Mastzellen) n'existent pas à l'état normal dans le sang de l'homme, mais sont très nombreuses dans le cas de leucémie; les granulations δ qui prennent aussi les couleurs basiques d'aniline se rencontrent dans les formes de transition mononuclées du sang humain; les granulations γ sont volumineuses, les granulations δ plus fines.

4° Les cellules à granulations neutrophiles, granulations ϵ se colorent par les solutions neutres d'aniline, composées d'un mélange de couleurs d'aniline, acides et basiques; elles sont très serrées dans les leucocytes polynuclées; on les rencontre aussi, dans tous les leucocytes mononuclées du sang myélinique; il est très important de savoir que les granulations neutrophiles ϵ appartiennent aux leucocytes dits polynuclées, c'est-à-dire aux formes qui sont en diapedèse dans l'inflammation; elles constituent la plus grande partie des globules blancs du sang normal. Le pus est surtout constitué par les leucocytes à granulations neutrophiles. Ces cellules proviendraient à l'état de cellules uninucléaires de la rate, des ganglions lymphatiques, de la moelle des os et se trans-

formeraient dans le sang en cellules polynucléaires. On a beaucoup discuté sur l'origine, la nature et la signification des granulations leucocytaires; à l'encontre de Neusser, Rieder, Erlich pense que tous les leucocytes granuleux (éosinophiles, neutrophiles, basophiles) sont de source médullaire, on tend actuellement à considérer ces diverses granulations comme des matières de réserve pour la nutrition et le fonctionnement des ces cellules; au cours de l'anémie pernicieuse, l'organisme est dans un tel état de consommation que les éléments médullaires normalement granuleux préposés à la formation de leucocytes polynuclées neutrophiles se montrent privés de granulations.

Pappenheim estime que ces diverses espèces de leucocytes granuleux, à spécialisation fonctionnelle distincte, dérivent, dans la série évolutive des êtres, l'une de l'autre elles ont acquis, à la longue, des propriétés nouvelles fixées par l'hérédité, si bien que leurs adaptations successives aboutiraient à une sorte de hiérarchisation : au bas de l'échelle seraient les leucocytes à granulations basophiles; dans les degrés moyens, les neutrophiles; au sommet les acydophiles.

A cette opinion Hirschfeld oppose le fait que chez la souris, le chat, le lapin, le cobaye, les stades intermédiaires, leucocytes à granulations neutrophiles font défaut.

Si on reste sur le terrain des faits concrets, on se convaincra de la différence essentielle de ces granulations, ainsi que Ranvier, l'avait déjà indiqué depuis longtemps, Elles diffèrent entre elles aux points de vue morphologique, clinique et physiologique.

Les granulations acidophiles, dont font partie à titre de simple variété, les éosinophiles, existent chez la plupart des vertébrés : régulièrement arrondies, à gros grains cocciformes, leur grandeur varie avec les espèces animales : chez le cheval où elles sont colorables par un mélange d'induline et d'éosine leurs dimensions sont relativement considérables; chez le chat, le chien, leur affinité s'exerce vis-à-vis de l'association d'éosine et d'aurantia.

Les neutrophiles, plus fines, d'aspect pulvérulent, comprennent aussi de nombreuses variétés classées suivant leurs capacités tinctoriales : neutrophiles chez l'homme et le singe, elles exigent chez le chien l'association de la fuchisme acide et du vert de méthyle; chez le mouton, la chèvre, le porc, les bovidés, les mélanges soit de vert de méthyle et de fuchsine acide, soit de vert de méthyle et d'orange ⁶; le lapin possède, entre autres, un type leucocytaire à granulations dites amphophiles (se teignant et par les couleurs acides et par les couleurs basiques isolément); le chat, un type leucocytaire dont les granulations prennent les couleurs acides ou neutres mais non les basiques.

Les leucocytes à granulations basophiles (Mastzellen) des plus répandus dans l'échelle animale, ont toujours les mêmes propriétés morphologiques (grains de volume intermédiaires aux éosinophiles, et aux neutrophiles arrondis en bâtonnets ou très polymorphes).

On connaît encore fort mal la constitution intime de ces granulations et leurs fonctions chimico-biologiques; on sait par exemple que les pseudo-éosinophiles du cobaye se dissolvent dans les milieux acides à l'encontre

des éosinophiles ; ces dernières contiennent du fer dans leur molécule (Barker) ; on a constaté, associées dans le même corps protoplasmique, la coexistence de granulations graisseuses et de gouttelettes glycogéniques avec les grains éosinophiles (Sabrazès) ; les opinions divergent sur la signification des granulations éosinophiles ; les uns affirment leur parenté avec les matières grasses, d'autres avec l'hémoglobine et tiennent ces granulations pour des déchets de globules rouges détruits, repris et élaborés par les leucocytes ; d'autres font des éléments éosinophiles des cellules sécrétant des substances bactéricides : on a aussi émis l'idée que les cellules éosinophiles absorbaient les débris nucléaires issus des globules rouges du sang au moment de leur métamorphose en hématies dépourvues de noyaux : les nucléoles de ces noyaux, au sein du leucocyte, se transformeraient en granulations éosinophiles.

Toutes ces granulations se dissolvent, dans certaines circonstances, au sein du protoplasma qui les contient et peuvent s'éliminer à l'extérieur ; les granulations des Mastzellen, en se dissolvant dans le protoplasma, lui donnent un aspect grossièrement spongieux, turgide et aréolaire et lui impriment une métachromasie spéciale au contact de la thionine, du bleu polychrome et du mélange d'éther-glycérine de Unna, du cresyl violet extra (Erich) ainsi qu'on le voit dans beaucoup de lésions anatomo-pathologiques les plus diverses ou les Mastzellen, abondent ; cette raréfaction et cette disparition progressive des granulations du protoplasma des leucocytes polynucléés neutrophiles a été notée dans les collections purulentes. (Sabrazès).

La qualité des granulations donne à chaque type leucocytaire un cachet de spécificité ; ces granulations seraient l'expression du chimisme du noyau ; vecteur de l'énergie spécifique cellulaire, le noyau présiderait à l'élaboration des granulations protoplasmiques (Pappenheim) ; on voit donc d'après cela quelle a été l'importance des travaux d'Erlich en donnant cette classification des leucocytes qui a survécu à toutes les controverses ; mais ce n'est pas tout, il a démontré avec son élève Uthemann que les éléments médullaires du sang leucémique sont, comme les éléments similaires de la moelle osseuse, des cellules mononuclées dont le protoplasma est rempli de fines granulations neutrophiles ; ces myélocytes normalement cantonnés dans la moelle des os manquent dans le sang normal mais abondent dans certaines modalités de sang leucémique ; dès lors Erlich ajoutant aux données précédentes celles relatives aux cellules éosinophiles polynuclées et mononuclées, aux leucocytes à granulations basophiles ou Mastzellen, a fourni une formule du sang dans la leucémie myélogène qui a été adoptée dans son intégralité, et il a multiplié les raisons de penser que le substratum anatomique de cette leucémie, le foyer de multiplication des leucocytes, réside dans la moelle osseuse.

Les objections surgirent : Lowit expliquait la leucémie par un ralentissement du processus physiologique de transformation des leucocytes mononuclées en polynuclées (processus qu'il admet comme une vérité acquise) et par un arrêt dans les phénomènes normaux de destruction des globules blancs du sang. Les leucocytes en

se déposant dans les organes hématopoiétiques produiraient secondairement leur hypertrophie.

A cette théorie on opposa celle de Virchow et de Bizzozero qui notent dans la leucémie l'augmentation de l'activité érythrocytocytaire et fait voir que l'hyperplasie des organes hématopoiétiques est primaire et la leucémie secondaire. De plus des recherches instituées à l'institut Pasteur ont démontré que la leucocytose peut causer la tuméfaction des organes hématopoiétiques ; mais il est incontestable que le plus souvent cette tuméfaction précède la leucocytose ; un autre fait qui plaide en faveur de la théorie de Virchow, c'est la destruction abondante des leucocytes sous l'influence des échanges organiques.

Muller fit remarquer que la doctrine de Lowit, applicable peut être au sang lymphémique, dans lequel tous les types leucocytaires mono et polynucléés se retrouvent dans le sang normal, ne vaut pas pour la myélemie dans laquelle le sang contient des cellules qui normalement y font défaut. De plus on remarque dans le sang des globules blancs en Karyokinèse (Flemming) ainsi que dans les organes hématopoiétiques primitivement malades et particulièrement dans la moelle osseuse : chez les leucémiques myélogènes ces figures de karyomitose sont beaucoup plus nombreuses qu'à l'état normal (Bizzozero, H. F. Muller, Wertheim).

Muller, dans plusieurs cas de leucémie trouva des globules blancs et des hématies nucléées mitotiques. Parmi les globules blancs les uns correspondaient aux leucocytes en karyokinèse des centres germinatifs de Flemming, les autres aux myélocytes. Le nombre de ces

karyokinèses varie dans des limites très étendues. La signification des globules rouges nucléés normoblastes et mégalo blastes, eu égard à l'intervention de la moelle osseuse, fut affirmée par Neumann : on les trouve en grand nombre dans la myélemie ; on n'en rencontre que rarement dans la lymphémie.

Rieder a noté que les cellules médullaires du sang leucémique restent immobiles ou ne sont douées que de quelques mouvements d'expansion sur place, tandis que ceux parmi les globules blancs de ces malades qui ressemblent morphologiquement aux leucocytes du sang normal, même les éosinophiles, sont manifestement contractiles ; du reste d'une façon générale les leucocytes mobiles du sang leucémique le sont moins que les globules blancs du sang normal où du sang des sujets atteints de leucocytose.

L'état du sang et des organes hématopoiétiques dans la leucémie entraîne des modifications humorales profondes : l'excrétion d'acide urique est augmentée ; l'alcalinité du sang diminue et on décèle dans le plasura la présence d'hypoxanthine, d'acide urique, d'acide lactique, de leucine, de tyrosine, d'acide formique.

Les travaux de Horbaczewski, Kossel, Lilienfeld etc., sur la constitution chimique de la leuconucléïne, de l'histone et de leurs dérivés, ont projeté une vive lumière sur les phénomènes de la nutrition, de l'excrétion du processus des échanges dans la leucémie.

Récemment ce chapitre de pathologie du sang s'est encore enrichi sous l'impulsion de A. Frankel d'une entité morbide nouvelle, leucémie aiguë, celle dont nous allons nous occuper actuellement.

Division des leucémies.

Mais avant de passer outre résumons-nous :

1° La leucémie de son terme le plus général l'augmentation des globules blancs du sang.

2° Elle peut être permanente (leucémie vraie) ; (passagère (leucocytose).

3° La leucémie passagère ou leucocytose peut subir les subdivisions suivantes :

a) *Leucocytose neutrophile*, maladies infectieuses, pneumonie, diphthérie, tuberculose, cirrhose hypertrophique.

Intoxications par le chlorate de potasse : la phénacétine, la pyridine, l'acide arsénieux, le sulfonal, inhalations de chloroforme, hémorrhagies abondantes, rachitisme, cancer.

b) *Leucocytose éosinophilique*, leucocytémie, asthme, hémorrhéoïde, migraine, emphysème, pellagre, névroses, pemphigus, prurigo, psoriasis, urticaire, dermatité herpétiforme, lichen plan, bulleux, érythème multiforme, ablation de rate, helminthiase.

c) *Leucocytose lymphocytaire*, gastro-entérites, homoglobinurie paroxystique, rachitisme grave, scarlatine, rougeole, syphilis, infections de la première enfance (Sabrazès).

d) *Leucocytose mononuclée*, rougeole pendant la défervescence, début de fièvre intermittente.

e) *Leucocytose des globules blancs à granulations basophiles ou Mastzellen*, goutte.

f) *Leucocytose de myélocytes mononuclées neutrophiles* manquant dans le sang normal mais pouvant apparaître dans la lymphosarcomatose, anémies graves post-hémorrhagiques, anémie pernicieuse, intoxication par le sublimé, anémie pseudo-leucémique infantile, scrofulo-tuberculose, diphthérie, pneumonie.

g) *Leucocytose de myélocytes mononuclées éosinophiles* normalement absents dans la circulation.

4° La leucémie vraie autrefois subdivisée en lymphatique, liénale, myélogène lymphatico-liénale, liéno-médullaire etc., suivant la prédominance de l'hypertrophie de tel ou tel organe hématopoiétique n'est plus admise aujourd'hui.

Erlich blâme cette classification qui ne repose que sur des descriptions cliniques grossières et ne concorde pas avec les indications précises fournies par l'hématologie, les révélations des autopsies et les recherches anatomopathologiques.

N'a-t-on pas établi en effet que dans la leucémie lymphatique le développement du tissu lymphoïde ne se limitait pas exclusivement aux ganglions lymphatiques ou aux follicules clos, isolés ou agminés, mais s'étendait à la rate et occupait la moelle osseuse, il en résulte en même temps qu'une hypertrophie des ganglions une splénomégalie, et cela sans que la formule hématologique de la leucémie lymphatique se trouve modifiée du fait de l'envahissement de la rate; il s'agit donc là véritablement d'une leucémie lymphatique pure; or la terminologie clinique encore en vigueur dans les manuels les plus récents en ferait une leucémie lymphatico-liénale et médullaire (Sabrazès).

La forme lymphatico-hépatique tombe sous les mêmes critiques; la forme liénale pure de leucémie n'est pas non plus, d'après Erlich, absolument justifiée par l'hématologie; même dans les cas où un traumatisme de la rate paraît avoir suscité l'explosion de la maladie, la moelle osseuse est l'atelier principal de production des leucocytes et l'étiquette qui convient est celle de leucémie myélogène avec infiltration de la rate et des ganglions lymphatiques.

Aux points de vue hématologique anatomo-pathologique et clinique, Erlich n'admet que deux variétés de leucémie.

1° La leucémie myélogène ou myélocytaire ou myéloleucocytaire ou myéloleucocythémie de beaucoup la plus fréquente, due à une hypertrophie myéloïde de la moelle osseuse avec état myéloïde du sang et de divers organes parmi lesquels la rate figure au premier rang.

2° La leucémie lymphatique ou lymphocytaire ou lymphocytémie due à une transformation lymphoïde des territoires hématopoiétiques et des autres parties de l'organisme envahies et à une augmentation considérable du nombre des lymphocytes dans le sang; cette forme comporte une subdivision.

a) Lymphocythémie aiguë ou leucémie aiguë.

b) Lymphocytémie chronique.

Ces deux variétés de leucémie se distinguent assez facilement par l'examen du sang. Le tableau suivant fera bien comprendre les différences.

LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE

LEUCÉMIE LYMPHATIQUE

- | | |
|--|---|
| 1° Présence de cellules mononuclées neutrophiles ou myélocytes neutrophiles. | 1° Absence. |
| 2° Présence de leucocytes mononuclées éosinophiles ou myélocytes éosinophiles. | 2° Absence. |
| 3° Augmentation des neutrophiles, des éosinophiles et des Mastzellen. | 3° Rareté ou absence. |
| 4° Présence de formes naines et géantes de globules blancs. | 4° Formes naines et géantes de lymphocytes seulement. |
| 5° Présence de globules blancs mitosiques. | 5° Rareté. |
| 6° Présence de globules rouges nucléés. | 6° Rareté. |
| 7° Le pourcentage des lymphocytes par rapport à la normale, est souvent très <i>diminué</i> , mais le nombre absolu de ces cellules reste assez élevé. | 7° Augmentation <i>énorme</i> des lymphocytes grands et petits. |
| 8° Les polynuclées neutrophiles se maintiennent toujours à un taux élevé dans la leucémie myélogène, mais la | 8° Diminution relative et absolue du nombre des leucocytes polynuclées. |

teneur pour cent est abaissée.

9° Augmentation de volume et de nombre des plaques sanguines.

9° Absence.

10° Présence de cristaux, de Charcot-Robin et de tyrosine dans le sang desséché.

10° Absence.

Cette division est essentiellement hématologique ; elle indique la nature de la source des globules blancs incriminés : strictement *myélocytaire* (éléments appartenant en propre à la moelle osseuse) dans un cas, *adénoïde* dans l'autre). L'expression leucémie lymphatique ne signifie nullement que les ganglions sont l'origine de la maladie ; les autres organes hématopoiétiques, follicules clos, isolés ou agminés de l'appareil digestif, de la rate etc, voire même de la moelle osseuse qui, *normalement*, contient des lymphocytes (à côté des autres éléments anatomiques mono et polynuclées lesquels sont dénommés en bloc myélocytes) peuvent être primitivement intéressés. (Hirschfeld, Arnold, Stohr). Le tissu adénoïde peut même exister en dehors d'organes hématopoiétiques (poumons, reins, muqueuses, peau, etc).

Nous voici après une étude plus au moins ardue et un peu difficile au point de vue de la signification qu'on doit lui donner, arrivés à parfaire nos idées au point de vue du sang leucémique et des subdivisions auxquelles ses altérations peuvent donner lieu ; nous n'avons voulu

faire qu'une étude d'ensemble, et non une étude détaillée, nous avons voulu faire voir combien de simple qu'elle était au début, la question s'est compliquée dans la suite; combien d'inconnues restent encore à trouver tant au point de vue physiologique que pathogénique dans l'étude du sang leucémique; ce qui a encore plus compliqué la question, c'est qu'on ne s'est pas entendu, sur le nom qu'on devait donner et la description qu'on devait faire des leucocytes; tel et tel auteur décrivait sous un nom telle ou telle variété de leucocytes que d'autres décrivaient sous d'autres noms et comme dans des questions aussi délicates et aussi ardues que celle de la leucémie, nous pensons qu'il ne faut rien négliger pour mettre la question au point, nous dirons quelques mots des leucocytes à l'état normal; car enfin il ne suffit pas même lorsqu'on se place sur le terrain de la pratique courante, de faire la numération des globules blancs et de comparer de nombre ainsi obtenu à celui des hématies; il importe de savoir différencier entre eux les divers leucocytes, d'établir le rapport numérique pour cent dans lequel ils se trouvent vis-à-vis les uns des autres et enfin de calculer leur nombre respectif absolu par millimètre cube de sang.

On ne saurait pour répondre à ces desiderata se dispenser de recourir aux préparations sèches convenablement fixées et colorées; non moins indispensable est la connaissance d'un critérium normal physiologique auquel on rapportera les formules leucocytaires pathologiques, il convient pour cela de passer en revue les divers types de globules blancs du sang et d'indiquer leur pourcentage à l'état normal.

Classification des leucocytes

On compte en moyenne 6,000 globules blancs par millimètre cube de sang; leurs caractères morphologiques (Max Schultze, Hayem, Jolly, Mayet, Stienon Vanderstricht), leurs réactions histo-chimiques (Erich) la forme des noyaux (Lowit) ont servi de base à des distinctions variées.

Hayem distingue trois variétés de leucocytes; ceux de la première variété sont les plus petits; ils ont une forme sphérique ou un peu elliptique; leur masse est finement granuleuse, mais sans structure apparente, les globules transparents seuls laissent apercevoir un gros noyau qui remplit presque tout l'élément et ne laisse autour de lui qu'une mince couche de protoplasma, leur diamètre est de $6\ \mu$ à $7\ \mu 5$.

A la seconde variété appartient le plus grand nombre des leucocytes; ils sont plus volumineux mesurant de $7\ \mu$ à $10\ \mu$; ces éléments sphériques ont un protoplasma granuleux offrant au milieu une tache claire, irrégulière laissant quelquefois deviner les bourgeons et lobes du noyau. La troisième variété de leucocytes comprend des cellules à grosses granulations, celles-ci sont très réfringentes et remplissent à peu près tout l'élément; ils mesurent de 8 à $9\ \mu$ de diamètre; ces deux dernières variétés présentent des mouvements amoéboïdes.

J. Renaut distingue aussi trois variétés de leucocytes, mais elles ne correspondent pas à celles de Hayem. Il compte d'abord les globules hyalins qui sont transpa-

rents, vitreux même après l'action de l'acide osmique ; eux seuls posséderaient la déformation amiboïde, viennent ensuite, en plus petit nombre, des globules de taille moyenne, pourvus d'un protoplasma plus ou moins granuleux vitellinoïdes ; enfin la dernière variété est constituée par des éléments volumineux renfermant de grosses granulations graisseuses réfringentes ; ces globules différenciés ne poussent pas de pseudopodes ; mais ils possèdent d'autres propriétés entre autres celle de se charger de granulations et sont susceptibles de se diviser très rapidement pour se multiplier, Renaut admet que ces cellules se multiplient dans le sang et qu'elles peuvent y subir une évolution déterminée.

Signalons la tentative intéressante d'Ouskow qui classe les globules blancs d'après leur âge ; les éléments jeunes sont constitués par les petits globules transparents et les lymphocytes grands et petits ; les éléments adultes comprennent des éléments dont le noyau au lieu d'être rond, tend à devenir palmé ; enfin il place dans les éléments vieux toutes les formes à noyau lobé et multiple.

Max Schultze donne la classification suivante des leucocytes.

1° Lymphocytes. Petits mononucléaires première sous-variété de Hayem, du volume des globules rouges. Noyau volumineux se colorant vivement par les couleurs basiques d'aniline, ne laissant voir qu'un très mince espace protoplasmique autour.

2° Grands mononucléaires deux ou trois fois plus volumineux que les globules rouges possédant un gros noyau moins colorable que celui des petits lymphocytes entouré d'un large espace protoplasmique.

3° Éléments mononucléaires de transition se distinguant des grands leucocytes par la coudure de leur noyau.

4° Leucocytes à noyau polymorphe. polynucléaires, deuxième variété d'Hayem, leucocytes à granulations neutrophiles du sang de l'homme (Erich) leucocytes vieux (Onskow).

D'après Jolly, les formes intermédiaires aux grands mononucléaires, et aux leucocytes à noyaux bourgeonnants, sont peu nettes et peu nombreuses ; il existe cependant un certain nombre de formes qu'on pourrait rattacher à une série progressive, allant des petits mononucléaires aux leucocytes à noyau polymorphe mais dont tous les éléments ne se trouvent nombreux et nets que dans des cas pathologiques.

5° Leucocytes éosinophiles à noyau moins vivement coloré que les précédents formé à l'état normal de deux masses nucléaires, de dimensions à peu près égales, arrondies ou ovalaires, réunies ou non par un filament chromatique ordinairement mince.

Erich, a donné des globules blancs une excellente classification ; parmi les globules blancs il distingue :

1° Les lymphocytes. Ce sont des leucocytes dont les dimensions ne dépassent généralement pas celle des globules rouges 7 à 8 μ , leur noyau rond, relativement volumineux ou très légèrement étranglé en un point, homogène, entouré d'un mince liseré protoplasmatique, limité par une membrane nucléaire très apparente, aréolée parfois d'un espace clair (résultant d'une rétraction artificielle) abrite un ou deux nucléoles, les couleurs basiques (double coloration par l'éosine et par le bleu de méthylène

avec adjonction de méthylal ou de créosote) *colorent plus vivement* (bleu d'azur) le *protoplasma que le noyau* ; dans le mince anneau protoplasmatique il n'existe aucune granulation ; c'est le recticulum du protoplasma qui, fortement basophile, se laisse colorer intensément ; dans le sang normal de l'homme adulte les lymphocytes sont pour la plupart petits ($7\ \mu$) ; il existe néanmoins quelques éléments plus volumineux ($9\text{ à }10\ \mu$) ; dans le sang des enfants à l'état physiologique on observe des lymphocytes de plus grand volume, le nombre des lymphocytes est de 22 à 25 % dans le sang de l'homme mûr ; chez le nouveau-né et jusqu'à l'âge de 9 à 10 ans le sang accuse un peu plus d'éléments lymphocytaires ; les lymphocytes sont considérés jusqu'à présent comme immobiles.

2° *Grands leucocytes mononuclés*. Ce sont des éléments volumineux mesurant de $14\text{ à }20\ \mu$ qu'il ne faut confondre ni avec les lymphocytes ni avec les myélocytes mononuclées neutrophiles. Le noyau ovalaire situé excentriquement se colore faiblement par les couleurs basiques (le protoplasma exubérant dépourvu de granulations se colore encore moins que le noyau (différence avec les lymphocytes). Le sang normal contient 1 % de ces grands *mononuclées*. Dans le torrent circulatoire leur noyau se déprime, se colore plus vivement ; leur protoplasma tend à devenir neutrophile (teinte violette par le mélange d'éosine et de bleu de méthylène) sans présenter encore de granulations ; il y a 3 à 4 % de ces grands leucocytes mononuclées de *transition à noyau incurvé*.

3° *Leucocytes polynuclées à granulations neutrophiles*. Quelques-uns issus des précédentes formes de transition

naîtraient dans le courant circulatoire ; la plupart proviennent directement de la moelle osseuse ; moins volumineux (9 à 12 μ) que les grandes mononuclées, ils ont un noyau polymorphe, sorte de boyau chromatique étranglé ou contourné rappelant grossièrement la forme des lettres S. V. E. Z. Y. Ces étranglements du noyau aboutissent rarement à la séparation complète des segments dans le sang vivant ; sur les préparations l'individualisation de ces noyaux multiples est due souvent à des solutions de continuité artificielles ; on englobe les leucocytes à noyau polymorphe ou découpé, ou à noyaux multiples sous la rubrique générale de polynuclées. Le noyau découpé de ces leucocytes se montre très avide de couleurs basiques dites nucléaires ; leur protoplasma est rempli d'un sable de minimes granulations neutrophiles, se colorant en violet après fixation par la chaleur par des mélanges de couleurs acides et basiques, réactif, dit triacide éosine, bleu de méthylène au méthylal ou à la créosote (Sabrazès). Le pourcentage des leucocytes polynuclées neutrophiles est de 70 à 72 % dans le sang normal de l'homme mûr (Erich) de 60 % (Jolly) de 66 % (Leredde et Bezançon) ; chez l'enfant de 40 à 50 % ; chez le vieillard de 70 à 75 %. Ces leucocytes doués de contractilité se meuvent à la façon des amibes.

4° *Leucocytes polynuclées éosinophiles*. Leur protoplasma contient un agglomérat de grosses granulations sphériques avides de colorants acides surtout d'éosine, se différenciant nettement des granulations neutrophiles par leur régularité et leur grosseur deux ou trois fois plus grande ; sauf ces granulations ces leucocytes res-

semblent beaucoup aux polynuclées précédents ; ces cellules sont animées de mouvements propres ; dans le sang normal on compte 2 % d'éosinophiles ; chez les enfants 3 à 5% Subrazès aurait noté après Renaut, la présence de gouttelettes graisseuses et glycogéniques répandues au milieu des grains éosinophiles dans la leucémie myclogène.

5° *Mastzellen* ou leucocytes à *granulations basophiles*. Leur protoplasma renferme des grains irréguliers cocciformes ou en bâtonnets prenant les couleurs basiques ; le noyau reniforme ou découpé, a par contre si peu d'affinité pour les colorants nucléaires qu'il reste souvent invisible sauf si on emploie les combinaisons d'éosine et de bleu de méthylène associées au méthylal et surtout à la créosote après double fixation par chaleur et alcool absolu (Sabrazès). Leurs dimensions n'excèdent pas 7 à 10 μ , leur nombre dans le sang normal ne dépasse pas 1/2 %. Ces cellules sont migratrices.

Tels sont les leucocytes du sang normal, mais sous l'influence de conditions pathologiques le sang héberge en outre d'autres leucocytes distincts des précédents ; ce sont :

1° Les leucocytes mononuclées à granulations neutrophiles ou myélocytes neutrophiles cellules volumineuses (8 à 25 μ), inégales à noyau relativement gros, rond ou ovalaire, se colore assez faiblement par le réactif triacide, par les mélanges d'éosine et de bleu de méthylène et laisse voir un réseau fin et dense de chromatine quand on fait agir l'hématosyline au fer. Il forme parfois dans la leucémie des figures karyokinétiques ; le noyau a une

position centrale ou marginale (cas le plus fréquent), il occupe la moitié environ de la masse cellulaire. Ces leucocytes se différencient nettement des grands leucocytes mononucléés du sang normal par leur contenu (leur protoplasma est rempli de granulations pulvérulentes neutrophiles) par leurs mouvements amiboïdes très rudimentaires, si non absents.

2° Leucocytes mononucléés à granulations éosinophiles ou myélocytes éosinophiles. Ce sont des leucocytes immobiles ou presque, généralement plus volumineux que les polynucléés éosinophiles, On on peut trouver aussi des moyen et des petits.

3° Erlich désigne sous le nom de *pseudo-lymphocytes* à *granulations neutrophiles* des leucocytes ayant le volume des petits lymphocytes. Leur noyau est rond, de couleur vive entouré par un mince liseré de protoplasma contenant des granulations fines et denses neutrophiles ; la coloration plus foncée du noyau, la minceur de la bordure protoplasmique différencient ces pseudo-lymphocytes des myélocytes neutrophiles de petit volume qui, du reste, sont toujours un peu plus grands ; ces pseudo-lymphocytes neutrophiles seraient très rares.

Erlich les envisage comme des produits de morcellement des leucocytes polynucléés neutrophiles s'opérant dans le sang.

Ces préliminaires étant posés abordons directement l'étude de la leucémie aiguë.

Historique de la leucémie aiguë.

Cette maladie d'abord isolée par Kelsch (1875) et par Gaucher (1880) fut bientôt complètement étudiée par Ebstein qui, en 1889, publia sous le nom de leucémie aiguë dix-sept observations dans lesquelles la brusquerie du début, l'insidiosité des phénomènes et leur marche fatale en quelques semaines, justifiaient l'épithète d'aiguë et permettaient de distraire cette forme de la leucémie chronique; après cet important mémoire vinrent quelques observations isolées d'Obratzow (1890), Hinderburg (1890), Askanasy (1890), Westphal, Leyden (1890), Guttmann (1890), Michel Dansac (1892), Nobel (1892), Litten (1892), Ambros (1893), Hintze (1894), Muir (1895), Frankel (1895-1897), Lenhartz (1895), Eichorst, Askanasy, Théodor (1895), qui servirent de prétexte à différentes communications à la Société de Médecine de Berlin et à de longues discussions auxquelles prirent part Ewald, Benda, Heubirer, Rechter, Goldscheider, Klemperer, Litten.

De 1897 à 1890 plusieurs cas sont publiés par De Renzi, Bradford, Shaw, Turney, Thompson, Apert, Gilbert et

Weil ; ces deux derniers ont fait paraître une étude complète de ce sujet dans les Archives de Médecine expérimentale du mois de mars 1899 ; enfin Parmentier a fait paraître dans le Traité de Médecine de Brouardel et Gilbert un excellent article sur la leucémie aiguë.

Rien ne saurait mieux donner une idée exacte de cette « infection hémorrhagipare, dite leucémie aiguë, que la lecture des observations prises à ce sujet, aussi ne pourrions nous mieux commencer l'étude de cette maladie qu'en citant quelques observations pouvant nous indiquer les différents aspects que revêt cette maladie.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (Ebstein)

Jeune homme de 23 ans, qui, après des prodromes d'une durée d'environ 4 semaines caractérisés par de l'inappétence et de la céphalalgie, présenta les phénomènes habituels d'un *purpura hémorrhagique* non fébrile ; la rate est notablement augmentée de volume débordant les fausses côtes de cinq travers de doigts ; les ganglions des deux régions du corps présentent à peu près les dimensions d'un haricot ; les épistaxis sont fréquentes et abondantes l'examen du sang donne 3,273,000 globules rouges et 163,750, globules blancs, donc 1 globule blanc pour 20 globules rouges. Le malade meurt 18 jours après le début des accidents. A l'autopsie : lymphadénome du médiastin, augmentation de volume de beaucoup de ganglions hypertrophie marquée de la rate et productions lymphadénoïdes nombreuses dans les reins, le foie. Dégénérescence graisseuse du cœur, de la tunique interne des vaisseaux et de certains muscles ; quelques petites ulcérations intestinales.

OBSERVATION II (Ebstein)

Homme de 31 ans, qui sans cause connue, présenta des phénomènes dyspeptiques (inappétence, douleurs au creux de l'estomac, nausées, vomissements) et de l'abaissement progressif des forces ; bientôt apparurent dans la bouche des *ulcérations*

gingivales, et un gonflement de la région parotidienne ; vers le même moment il survint un *purpura hémorrhagique* accompagné de vomissements de sang, de méلœna, d'hématurie, tout cela accompagné d'une élévation notable de température, (38°5 à 39°5) ; à l'examen on constata une légère augmentation de volume de la rate et de la fluctuation dans la région parotidienne tuméfiée ; rapidement le malade tomba dans un *état typhoïde* ; il apparut de l'œdème des jambes et la mort eut lieu un *mois et demi* après le début des accidents ; l'autopsie ne put être pratiquée.

OBSERVATION III (Guttmann)

Garçon de 10 ans qui a eu en bas âge la rougeole et quelques années plus tard un érysipèle de la face ; en 1890 on lui a enlevé les deux amygdales et des végétations adénoïdes du pharynx nasal 3 semaines enfin avant le début de sa maladie il est devenu un peu sourd à la suite d'une otite. La maladie actuelle a débuté après quelques jours d'insignifiants malaises le 9 mai 1891 par des hématuries et des pétéchies suivies le lendemain d'épistaxis et de stomatorrhagies ; le 11, pas de nouvelle hémorrhagie, appétit excellent, état général bon ; le 12 après une nuit calme l'enfant commence à être agité puis tombe brusquement dans le sopor avec hémiplegie droite ; il est transporté à l'hôpital le 13.

A l'examen, le tronc et les membres sont le siège de nombreuses petites hémorrhagies cutanées, confluentes par places. Inconscience absolue. Le malade n'avale pas les liquides mis dans sa bouche ; paralysie du membre inférieur droit et parésie du membre supérieur correspondant, irrégularités du pouls ; apyrexie, un peu de priapisme.

Le sang contient un globule blanc pour 14 globules rouges. Murt le soir même de l'entrée dans le coma.

A l'autopsie nombreuses ecchymoses récentes à la surface du cou ; le thymus forme là une tumeur longue de 9 centimètres, large de 7, et épaisse de 4 ; il contient d'innombrables

lymphocytes ; la rate, dure, est augmentée de volume, elle a le même contenu microscopique que le thymus ; le foie est volumineux ; on note des suffusions hémorrhagiques dans le bassinet droit, le ventricule latéral gauche renferme une grande quantité de sang coagulé qui a détruit une portion considérable de la couche optique du corps strié et des régions voisines ; la corne postérieure du ventricule latéral droit contient en moins grande quantité du sang coagulé ; dans la substance blanche du lobe pariétal droit foyer de sang coagulé gros comme une petite noix, qui a également détruit le tissu cérébral ; la moelle du fémur est rouge foncé, les ganglions lymphatiques sont normaux, le sang ne contient qu'un petit nombre de cellules polynucléaires et éosinophiles ; vaines tentatives de culture sur agar de fragments de rate mis à l'étuve.

OBSERVATION IV (Hintenberger)

Ce cas paraît avoir débuté en décembre 1889 par une atteinte d'influenza ; il survint bientôt une *angine infectieuse* qui devint *gangréneuse* ; les ganglions du cou se tuméfièrent et un abcès ganglionnaire se forma ; en même temps qu'en janvier 1890, la gangrène de l'isthme du gosier s'établissait et que l'état général devenait de plus en plus mauvais, l'anémie faisait des progrès et à l'entrée on a constaté une tuméfaction des ganglions du cou et du reste du corps ; la rate est alors très volumineuse et on trouve dans le sang 300,000 globules blancs et 2,195,000 globules rouges ; la fièvre se maintient entre 38° et 39°7 ; la diarrhée s'établit, les forces disparaissent rapidement et le malade meurt le 15 janvier.

A l'autopsie, on trouve une tuméfaction de presque tous les ganglions, mais plus marquée au cou ; la rate est grosse, les reins, tuméfiés et pâles ; les ganglions du cou contenaient le staphylocoque et le streptocoque en abondance.

OBSERVATION V (Michel Dansac)

Jeune homme de 17 ans pris subitement au cours d'une santé excellente d'épistaxis très abondantes qui se renouvellent pendant trois jours ; puis apparition de frissons, d'abattement, de céphalée, de taches purpuriques et de larges ecchymoses sur les membres inférieurs et sur le tronc ; douleur précordiale avec arythmie cardiaque, foie indolent et un peu hypertrophié ; rate notablement hypertrophiée, augmentation des leucocytes dans le sang ; température dépassant 39° puis torpeur coma, mort à la suite de nouvelles épistaxis neuf jours après le début des premières.

A l'autopsie, ecchymoses péricardiques et cardiaques ; foie et rate volumineux ayant l'aspect classique qu'ils présentent dans la leucocythémie ; aucune trace de tuméfaction ganglionnaire dans aucune région, ni de tuméfaction des restes de thymus. A l'examen microscopique on trouve dans tous les organes des embolies de leucocytes dans les capillaires sanguins avec thrombose leucocytaire autour des vaisseaux sanguins et lymphatiques ; les capillaires sanguins sont très dilatés ; pas d'endo ni de périartérite, les lymphatiques ont leurs parois presque toutes intactes distendues par des leucocytes, les éléments nobles des tissus ne sont pas altérés ; il n'y a pas trace de dégénérescence ni du protoplasma ni des noyaux.

OBSERVATION VI (Eichorst)

Garçon de 8 ans, atteint d'hémorragies stomacales profuses et répétées, anémie grave ascite et leucémie consécutives.

Examen du sang : un globule blanc pour onze globules rouges ; mort au bout de 15 jours.

Lésions, rate augmentée de volume, ulcères de la muqueuse stomacale et moelle des os rouge ; tout le reste est négatif.

OBSERVATION VII (Lenhartz)

L'auteur cite trois cas de leucémie aiguë très rapidement terminés par la mort et n'ayant présenté comme symptômes que des adénopathies multiples, des hémorrhagies multiples et cela sans fièvre ; il cite aussi d'autres avec infection fébrile d'une durée de 17 à 11 jours ; chez deux de ses malades il y eut une période prodromique avec affaiblissement général, pâleur de téguments, *lésions gingivales* ; chez un troisième malade l'affection débuta par des douleurs violentes de la gorge et le malade ne prit le lit qu'au bout de trois jours, chez les trois malades il y eut de la gingivité caractérisée par une tuméfaction hémorrhagipare et gangréneuse de la muqueuse avec écoulement fétide, les ganglions du cou étaient tuméfiés ainsi que les ganglions périphériques ; la rate légèrement hypertrophiée débordait de un travers de doigt le rebord des fausses côtes, les hémorrhagies un peu partout furent fréquents.

A l'autopsie moelle osseuse couleur gelée de groseille. L'examen du sang montre une augmentation considérable de nombre des petites et des grosses cellules mononucléaires ; ces dernières avec granulations neutrophiles dans deux cas ; on a trouvé en outre un grand nombre de grosses hématies à plusieurs noyaux ; les leucocytes polynucléaires et éosinophiles étaient plutôt diminués ; dans ce dernier cas l'examen bactériologique a montré la présence de streptocoques dans la rate et les ganglions lymphatiques.

OBSERVATION VIII (Herrick).

Homme de 25 ans, en excellente santé, pris d'angine aiguë qui récidiva au bout d'une semaine et s'accompagna bientôt d'adénites cervicales axillaires, inguinales, d'hypertrophie de la rate, d'hémorrhagies rétinienne nombreuses, de pâleur de la peau et des muqueuses avec tendance hémorrhagique spécialement au niveau du nez, le tout accompagné d'un malaise géné-

ral particulier ; à l'examen du sang on constata l'augmentation des globules blancs et la présence de streptocoques dans le sang.

OBSERVATION IX (Bradford et Datty Shaw). Royal med and surgical Society. Séance du 14 juin 1898.

5 cas caractérisés par anémie, extrême pâleur des téguments, faiblesse générale, tuméfaction et ulcération des muqueuses, des gencives, des lèvres et des joues avec mouvement fébrile irrégulier ; dans la plupart de ces cas il existait du purpura ; chez deux malades du melœna.

Dans tous les cas la marche de l'affection était rapide et la maladie s'est terminée par la mort dans l'espace de huit semaines ; tous les malades ont présenté une tuméfaction ganglionnaire lymphatique, laquelle tuméfaction a été légère chez quatre malades, considérable chez le cinquième ; la rate était hypertrophiée chez deux malades.

Le nombre des leucocytes était augmenté surtout par la présence de gros lymphocytes qui, dans deux cas, formaient près de 90 % des leucocytes ; chez deux malades on trouva encore quelques myelocytes.

OBSERVATION X (Hirschlaff. Soc. de med, int. de Berlin, séance du 12 juillet 1898).

Cet auteur fait remarquer que d'après Frankel, la leucémie aiguë se développait sous la forme d'une lymphocytémie et que par conséquent quand on constate dans le sang la présence de leucocytes mononucléaires de dimensions variables on pourrait, d'après cette théorie, affirmer qu'il s'agit d'une leucémie aiguë. Or M. Hirschlaff a observé un cas de leucémie dont l'étude lui a donné des résultats sensiblement différents de ceux obtenus par M. Frankel.

Femme de 47 ans, ne présentant pas de tuméfaction considérable de la rate ni des ganglions lymphatiques, mais chez

laquelle on constate une hémorrhagie du fond de l'œil; il y a un état d'anémie très prononcé.

Le rapport des leucocytes aux érythrocytes qui était d'abord de 1 p. 20 tomba quelques jours plus tard à 1 p. 6 et deux jours avant la mort à 1 pour 4; l'augmentation des leucocytes porta d'abord sur les formes mononucléaires; toutefois peu de temps après, les formes polynucléaires se multiplièrent à leur tour de sorte que quelques jours avant la mort on comptait autant de cellules polynucléaires que de cellules mononucléaires; à l'autopsie, très légère hypertrophie des ganglions lymphatiques, et tuméfaction insignifiante de rate; l'examen microscopique de la moelle des os, des ganglions lymphatiques et de la rate ne fit découvrir aucune lésion caractéristique de la leucémie.

OBSERVATION XI (Nobel)

Femme de 40 ans, prise subitement de malaise, fièvre, hémorrhagies cutanées, stomatite ulcéreuse qui, en peu de jours, détermina de la gangrène des gencives, de la muqueuse des joues et de la lèvre inférieure; ces symptômes qui ont persisté jusqu'à la mort furent suivis d'engorgement du foie et de la rate et d'hypertrophie ganglionnaire cervicale, axillaire et inguinale; la température oscilla entre 38°5 et 39°2 et retomba subitement à 37°; l'urine était très riche en acide urique et albumine; la malade succomba le dixième jour de la maladie à la suite d'une hémorrhagie cérébrale, à l'autopsie on trouva outre un foyer hémorrhagique une augmentation du volume de la rate, du foie, et des reins; ces derniers organes étaient le siège d'hémorrhagies. La moelle des os présentait une infiltration lymphoïde.

OBSERVATION XII (Hintze)

Jeune homme âgé de 16 ans, qui commença à souffrir des douleurs articulaires rappelant le rhumatisme articulaire aigu; en même temps on constatait au niveau des membres inférieurs une éruption d'érythème noueux; bientôt on constate une hyper-

trophie très manifeste du foie et de la rate, et un gonflement minime des ganglions du cou et des aisselles ; des hémorrhagies se font par le nez, les oreilles, les gencives et les lèvres quelque peu tuméfiées et saignantes ; affaiblissement rapide et mort après deux mois de maladie ; dans les derniers jours de la maladie il y eut une perforation du tympan et un épanchement pleural droit ; on constata vers la fin la disparition de la tuméfaction du foie, de la rate et des ganglions ; pendant toute la maladie la fièvre fut nettement et franchement continue avec rémissions très accusées le matin.

Les recherches microscopiques firent constater dans le sang une très grande quantité de globules blancs, la plupart pourvus d'un noyau très volumineux avec peu de protoplasma, quelques uns avec plusieurs noyaux ou des noyaux en voie de multiplication ; il n'y avait pas de cellules éosinophiles ; en outre il existait dans le sang un très grand nombre de microorganismes sous forme de cocci, les uns apparaissant comme des diplocoques ; ils furent après la mort retrouvés dans la plupart des organes, en particulier dans les reins dont plusieurs des petits vaisseaux en étaient comme remplis ; les cultures démontrèrent qu'il s'agissait probablement d'un microorganisme non connu ; car, tandis que morphologiquement on avait affaire à un streptocoque l'apparence et la manière d'être des cultures étaient celles du *staphylococcus albus*.

Quant aux altérations histologiques on constatait au niveau du foie et des reins celles que l'on trouve souvent dans la leucémie, des accumulations de globules blancs dans les vaisseaux, de cellules rondes embryonnaires autour de ceux-ci, dans les espaces-portes autour des canalicules. La rate, les ganglions quoique notablement hypertrophiés présentaient des altérations des trabécules conjonctives qui étaient épaissies, des accumulations de globules blancs, la plupart à noyau unique ; en outre dans ces différents viscères (foie rate), il existait une notable quantité de pigment brun d'origine sanguine, indice de déglobulisation intense. Les animaux ont été inoculés avec succès

(2 sur 6) ; ils ont présenté une leucocytose très prononcée et quelques lésions viscérales.

OBSERVATION XIII (Gilbert et Weil)

Garçon de 20 ans, maçon entré le 4 juin 1898 à l'hôpital Broussais.

Antécédents héréditaires nuls.

Antécédents personnels nuls.

Le début de la maladie a eu lieu 10 jours avant son entrée, les gencives sont devenues douloureuses, tuméfiées, rouges, saignantes, en peu de temps douleurs à la déglutition, inappétence, tuméfaction de la région sous-maxillaire, fièvre, perte rapide des forces.

A l'examen, garçon robuste, présentant une pâleur extrême des téguments, parfois congestions locales avec transpirations muqueuses conjonctivale et buccale décolorées, visage déformé par augmentation de volume de région sous-maxillaire ; à droite, par présence de ganglions volumineux, durs, indolents, fusionnées vers l'angle.

Les ganglions du cou, sterno-mastoïdiens, sus-hyoïdiens, sous-occipitaux sont pris un peu moins, surtout à droite, plus qu'à gauche.

A la tête le ganglion en avant du tragus est très sensible, peu augmenté de volume ; dans le creux sus-claviculaire et dans les aisselles paquets ganglionnaires assez volumineux. Les ganglions sus-épitrochleens ne sont pas tuméfiés ; les ganglions inguinaux des deux côtés sont manifestes à la palpation ; leur volume est moindre que les ganglions axillaires et cervicaux, ils ne sont pas plus gros que des noisettes ; pas de ganglions dans le creux poplité ; les ganglions trachéo-bronchiques ne se décèlent pas nettement par zone, mate à la percusion.

Les amygdales sont très volumineuses surtout à droite, se touchant presque ; elles sont rouges et à droite on voit des fausses membranes blanches assez épaisses recouvrant une surface ulcérée ; la luette est rouge tuméfiée ; les gencives sont enflées,

rouges, douloureuses ; la base des dents est recouverte d'un enduit sanieux, l'appétit est nul ; le malade digère le lait et ne le vomit pas ; les selles sont régulières ; il n'y a pas de diarrhée ; la langue est suburrale ; l'appareil respiratoire ne présente rien de particulier ; les bruits du cœur sont normaux ; le pouls est faible et rapide : on entend des souffles dans les vaisseaux ; le foie n'est pas hypertrophié ; la rate est légèrement augmentée de volume ; les urines sont assez foncées en couleur ; il y a un peu d'albumine et par l'acide nitrique on obtient un disque d'acide urique ; pas de sucre, pas d'urobiline ; la température à l'entrée a oscillé entre 37° et 38° ; on discute entre un chancre syphilitique et leucémie. L'examen du sang donne :

Globules rouges.... 4487000

Richesse globulaire. 2226305

Valeur globulaire... 0,49

Globules blancs.... 22010	{	polynucléaires, 27 p. %
		mononucléaires gros, 25 p. %
		éléments mononucléés, 48 p. %

Les globules se colorent bien ; ils ont en général le volume d'un petit globule rouge et arrivent à la taille des érythrocytes ; ils ont peu de protoplasma ; on constate des mononuclées très volumineux ou très petite à noyau ordinairement très considérable ; ce noyau peut occuper la presque totalité de la cellule ; il est excentrique, touche la périphérie soit par une seule partie assez étendue soit sur deux points opposés ; ce noyau est clair, formé de chromatine liquide ou possède des granulations qui teintent plus ou moins les couleurs nucléaires ; autour de lui le protoplasma se colore très peu et ne prend guère que les couleurs acides, si bien que dans les préparations faites avec les couleurs basiques on voit une forme spéciale peut-être artificielle ; ce protoplasma est tantôt peu abondant, tantôt en quantité considérable ; le noyau est arrondi ou ovalaire ; dans un certain nombre de cellules il est échancré et parfois les scissures sont assez profondes pour qu'il semble devenir multiple ; on ne différencie plus alors les mononucléaires que par la pau-

vreté de leur noyau en chromatine et grâce aux formes de transition.

Pas de globules rouges à noyau.

Quelques très rares leucocytes éosinophiles.

14 juin. Etat pas modifié, plaque membraneuse de l'amygdale a disparu à droite; à gauche quelques points blancs, fièvre à oscillations.

20 juin. Plus de mal de gorge, mais engorgement ganglionnaire à droite persiste et augmente, rate plus valumineuse, éruption miliaire généralisée.

23. Même état, examen du sang.

Globules rouges.....	2.622.466
Richesse globulaire.....	1.773.045
Valeur globulaire.....	0.67
Globules blancs.....	26.970

On ne constate plus de polynucléaires; seuls existent les mononucléaires de grande variété; pas de globules rouges nucléés; coagulation commençant vers la deuxième minute et terminée au bout de la dixième; le sérum transsudé au bout d'une demi heure sur les côtés; le sérum forme le lendemain environ un tiers du sang pris.

25 juin. Plus rien dans la gorge: lèvres tuméfiées surtout la supérieure; exulcérations sur le bord libre; douleurs sourdes et continues dans l'os (sternum, tibia); augmentation des ganglions; amaigrissement, disparition de l'éruption miliaire, inoculation de sang retiré au malade à des cobayes et à des lapins sans résultat.

29 juin, tuméfaction des régions sous maxillaires augmente ainsi que celle des lèvres; hypertrophie très grande de l'amygdale gênant complètement la déglutition.

Urines très troubles avec dépôt rosé; pas d'albumine; excès d'acide urique et traces d'indican; le reste est à peu près normal.

1^{er} juillet, hypertrophie des amygdales va en augmentant.

augmentation énorme de région sous-maxillaire timbre nasonné de la voix ; respiration fréquente, pas bruyante, pas de cornage, gencives tuméfiées, dents recouvertes de saïie ; salivation abondante, anémie et pâleur très accentuées ; amaigrissement extrême ; température entre 39 et 40°.

7 juillet. Etat comateux. Somnolence entrecoupée d'agitation et de délire tranquille, lésions ecthymateuses à la jambe et au sacrum ; tout le reste est pareil.

Examen du sang. Glob. rouges 1,880,046 ;

Absence d'hématoblastes ; présence de glob. géants, pas de globules rouges nucléés.

Globules blancs : 28,127, il n'y a que des globules blancs mononucléés.

9 juillet, délire continu, prostration augmente, respiration fréquente, superficielle.

Epistaxis.

Examen du sang, glob. rouges 1.840.000.

Glob. blancs 27.600.

Ordinairement mononucléaires ; quelques polynucléaires et éosinophiles ; pas de cellules géantes à granulations basophiles (Mastzellen) ; pas de grands mononucléaires granuleux (Markzellen).

12 juillet, coma ; émaciation cadavérique, ganglions affaîssés, partout et disparaissant ; épistaxis abondantes ; purpura sur le ventre et les jambes.

Examen du sang.

Glob. rouges. 1.891.000.

Glob. blancs. 46.600.

Mort le 12 juillet, à midi.

A l'autopsie, foie gras, rien macroscopiquement ; pas de taches blanches.

Rate, 625 gr. ferme, corpuscules pas saillants, pas de noyau leucémiques.

Pancréas et capsules surrénales. Rien.

Reins blancs se décortiquant bien.

Vessie saine, appareil génital, rien d'anormal.

Cœur mou sans lésions valvulaires.

Poumons, rien.

Corps thyroïde semble normal ;

Cerveau, œdème de la pie-mère, circonvolutions cérébrales élargies.

Amygdales ont presque disparu, il ne reste plus entre les piliers qu'une masse un peu ulcérée et couverte de sanie ; toute l'entrée du pharynx présente d'ailleurs un aspect putrilagineux grisâtre ; tissu lymphoïde du V lingual et de la base de la langue, du larynx, etc., nettement hypertrophié.

Œsophage et estomac ne présentent rien.

Intestin, hypertrophie légère des follicules clos et des plaques de Peyer.

Le système ganglionnaire est atteint dans son ensemble (cou, aisselle, aines, médiastin, mésentère, hile du foie).

Moelle des os du fémur très congestionnée, rouge vif, consistance un peu gélatineuse.

Examen histologique (Bezancón : Josué). Ganglions du cou. Capsule épaissie, richesse en mailles conjonctives. Endartérite. Capillaires lymphatiques dilatés, remplis de cellules à protoplasma abondant et à noyau vésiculeux.

Substance corticale, diminuée ; on ne distingue ni follicules ni centres germinatifs ; tissu réticulé rempli de cellules lymphocytes et de cellules à protoplasma abondant et à noyau vésiculeux ; en quantité pareille à peu près partout ; nombreux capillaires sanguins à endothélium tuméfié, contenant des leucocytes mononucléaires.

Région corticale séparée de capsule par sinus aplatis ou dilatés remplis de lymphocytes et de cellules à noyau vésiculeux pénétrant peu profondément dans une nappe réticulée qui se trouve ainsi divisée en lobules.

Substance médullaire modifiée ; on ne distingue plus de cordons folliculaires ; c'est une masse de tissu réticulé sans orientation sillonnée par de grands espaces correspondant sans

doute aux sinus caverneux étendus ; réticulum épaissi et dans l'intérieur lymphocytes, leucocytes à noyau vésiculeux, à noyau volumineux clair, parfois à 3 noyaux, cependant ne donnant en rien l'impression du noyau des leucocytes polynucléaires, il ressemble bien plutôt aux noyaux des cellules éosinophiles mais il n'y a pas de granulations acidophiles ; le protoplasma est clair, un peu réfringent, prenant légèrement les couleurs acides et les couleurs basiques.

De l'examen des autres ganglions, on peut, en résumé, dire : sclérose ganglionnaire ; disparition presque complète de la disposition architecturale des ganglions ; quelques vestiges sous-capsulaires ; transformation des lymphocytes en leucocytes ayant les caractères de leucocytes mononucléaires, mais de leucocytes mononucléaires anormaux ; présence dans les sinus lymphatiques du ganglion de ces mêmes formes cellulaires.

Rate. Corpuscules de Malpighi en général diminués de volume ; ils sont formés de lymphocytes mononucléaires à protoplasma peu abondant ; travées périphériques du corpuscule épaissies, pulpe congestionnée avec peu de lymphocytes mais abondance de gros leucocytes anormaux ayant tous les caractères de ceux des ganglions ; pas de cellules polynucléaires ni éosinophiles.

Moelle osseuse. Grande quantité de substance amorphe, nombreux capillaires néoformés, leucocytes mononucléaires abondants, quelques cellules à granulations basophiles ; absence des cellules éosinophiles et neutrophiles.

Amygdales, langue, infiltration leucocybique. Foie infiltration lymphatique de mononucléaires. Reins pas d'infiltration leucémique vaisseaux et capillaires contiennent des globules blancs ; pas d'altérations véritables du rein.

Capsules surrénales, ne présentent rien de particulier.

Corps thyroïde : rien, si ce n'est une dilatation des vaisseaux par leucocytes.

Pancréas, texture pas modifiée ; sclérose périlobulaire ; pas

de lésions vasculaires, organe pas congestionné, pas d'altération cellulaire.

Cerveau œdème périvasculaire.

OBSERVATION PERSONNELLE

Homme âgé de 38 ans, entré le 6 mars à la salle Jenner (hôpital de la Pitié), lit n° 5, malade depuis 20 jours avant ; le début a été caractérisé par une sensation de faiblesse, qui a été progressivement en augmentant en même temps qu'un amaigrissement rapide et de l'anémie s'installaient ; vertiges céphalalgie, épistaxis, tels ont été les signes présentés par le malade pendant les 20 jours qui ont précédé son entrée à l'hôpital ; un point sur lequel insiste le malade, c'est une anorexie absolue sans nausées, sans vomissements, sans hématomèse ni méloëna ; le malade digère très bien ce qu'il prend ; il n'a pas de goût pour la viande.

Le 7 mars à l'examen du malade, on constate les points suivants :

1° Teint pâle. Aspect cachectique du malade amaigrissement très notable d'autant plus apparent que les régions supérieures du corps contrastent avec les parties inférieures œdématisées ; pas de douleurs nulle part.

A l'examen du malade on constate de l'œdème blanc, mou, non douloureux des deux membres inférieurs remontant légèrement sur la région abdominale et lombaire.

On constate à chaque aine, un paquet ganglionnaire peu volumineux de 2 à 8 ganglions plus développés à droite qu'à gauche ; ces ganglions sont distincts, nettement séparés, sans phénomènes inflammatoires bien nets.

A la région abdominale rien de spécial à noter ; pas de douleurs épigastriques, pas de tumeur à l'estomac ni au foie, ni à la rate. Rien aux reins ; le foie et la rate ne sont pas gros.

L'examen de la région thoracique donne quelques renseignements ; on trouve dans la région axillaire droite et gauche une multitude de petits ganglions, gros comme des petits pois, pas

plus, roulant facilement sous les doigts indolents et nettement séparés.

Les poumons ne présentent rien de particulier; le cœur ne présente qu'un léger souffle d'anémie; pas de souffle dans les vaisseaux.

Au cou on retrouve les mêmes petits glandes lymphatiques pisiformes de chaque côté du cou mais prédominant à droite. Les antécédents héréditaires du malade, les antécédents personnels ne donnent rien, pas de tuberculose, pas de syphilis etc.

Le 10 mars. — Etat stationnaire jusqu'au 10 mars. Apparition de gingivite : gencives rouges, déchaussées, fongueuses, saignantes.

En même temps, quelques taches purpuriques apparaissent à la partie inférieure de l'abdomen et à la partie supérieure des cuisses. Les ganglions des aines ont notablement augmenté de volume, l'amaigrissement et la pâleur ont fait des progrès.

Examen du sang. — Globules rouges, 3,425,000.

Globules blancs 19,426.

Hémoglobine 9 %

Globules blancs mononucléaires, pas de cellules neutrophiles, pas d'éosinophiles, absence de globules rouges nucléés,

Hémoglobine 9 %.

L'examen de l'urine fait constater l'absence d'albumine. Par l'acide nitrique on observe un disque granuleux au-dessus du niveau de l'urine dans le verre : donc acide urique; au dosage on constate l'augmentation de l'acide urique, 0gr. 90 centig. par litre.

Le 15 mars, le malade se plaint d'une légère douleur dans le côté gauche; on trouve un petit épanchement pleural.

La cachexie, l'amaigrissement sont encore augmenté, le malade a eu une légère épistaxis; la fièvre qui jusque là avait été légère, rémittente, continue, augmente et persiste entre 38°2, et 39°5.

Le 18 mars, le malade se plaint d'angoisse, de palpitations, de gêne légère dans la respiration; l'état subitement s'aggrave,

les ganglions de l'aîne retrocèdent, disparaissent, se liquéfient pour ainsi dire. L'examen du sang fait reconnaître une diminution énorme des globules rouges et une augmentation énorme des globules blancs (lymphocytes 1 pour 10 globules rouges).

Insomnie continuelle, un peu d'agitation, de subdélire la nuit.

Le malade est emmené chez lui le lendemain presque en état comateux.

Nous venons de voir par ces observations comment se présente la leucémie aiguë ; nous devons insister actuellement sur les symptômes.

Signes. — Le début peut-être lent, caractérisé par de la faiblesse et un amaigrissement progressif et des phénomènes anémiques qui vont toujours en augmentant ; ordinairement le début est brusque ; tel malade est pris subitement en pleine santé d'épistaxis abondantes, de petits frissons, de céphalalgie et d'abattement, et bientôt apparaissent des signes simulant un purpura infectieux ; tel autre tombe malade brusquement ; il présente de la fièvre, des hémorrhagies cutanées, une stomatite ulcéreuse qui, en peu de jours, détermine une gangrène des gencives, de la muqueuse des joues et de la lèvre inférieure ; parfois l'affection débute insidieusement par une grande prostration avec dyspnée bientôt suivie d'une éruption de purpura, de tuméfaction et de saignement des gencives ; parfois le début est marqué par une sensation de lassitude générale, par des douleurs vagues dans les articulations, dont le gonflement simule le rhumatisme articulaire aigu, par de la splénalgie, par de la dysphagie, par des frissons, des vertiges puis viennent les hémorrhagies, dans plusieurs cas le premier symptôme

inquiétant fut un œdème progressif pouvant occuper la face ou les membres inférieurs.

A la période d'état on note : 1° des hémorrhagies cutanées, muqueuses viscérales. Ces hémorrhagies ne manquent jamais ; elles intéressent surtout les muqueuses gingivales, buccale, nasale, pharyngée, intestinale, vésicale.

2° Des symptômes d'anémie croissante se traduisant par la pâleur blafarde des téguments et par la décoloration des muqueuses.

3° Une hypertrophie plus ou moins marquée des divers groupes ganglionnaires ordinairement peu marquée, une augmentation du volume de la rate, du foie, et du thymus.

4° Une température plus ou moins élevée continue avec oscillations irrégulièrement intermittentes.

5° Une surabondance d'acide urique dans les urines.

A côté de ces signes qui sont essentiels avec l'examen hématologique du sang, on peut trouver d'autres signes accessoires pouvant porter sur tous les systèmes.

a) Appareil digestif.—Amygdalite aiguë phlegmoneuse, ou diphthéroïde gangréneuse. Hypertrophie du tissu lymphoïde de la base de la langue et péripharyngien. Gencives augmentées de volume, molles et blanchâtres, bientôt fongueuses et saignantes, haleine fétide, dents branlantes, lèvres œdématisées, tuméfaction s'étendant parfois à la face et au visage, mastication difficile, dysphagie, salivation augmentée, alimentation defectueuse, anorexie absolue, mais aliments gardés, ni vomissements ni diarrhée, ordinairement constipation, pas de diarrhée dysentérique ou purulente.

b) *Appareil circulatoire*. — Souffles organiques, inorganiques parfois, endocardite végétante (Senator, Pollmann), souffles anémiques dans les vaisseaux du cou. Pouls très petit, rapide et faible, mort souvent dans le collapsus.

c) *Appareil respiratoire*. — Laryngite leucémique, œdème de la glotte, dyspnée toxique, dyspnée par lésions bronchitiques, broncho-pulmonaires par lésions pleurales.

d) *Appareil nerveux*. — Hémiplegie, céphalalgie, vertiges, délire, paralysie faciale, coma.

e) *Appareil génito-urinaire*. — Priapisme, métrorrhagies, fausses couches dans le cours des grossesses.

Urines ordinairement abondantes (1 à 2 litres), augmentées vers la fin de la maladie, de densité élevée (1015 à 1030), très acides, très chargées en couleurs avec dépôt : rosé dans le fond du vase (urates), albumine parfois, jamais de sucre, présence parfois de l'indican et de l'urobiline.

Augmentation très notable de l'acide urique (1 à 8 gr. au lieu de 0,40 à 0,80 par 24 h.). Urée plus ou moins élevée (25 à 60 gr.) cette richesse en matériaux azotés est attribuée à juste titre, semble-t-il, par les auteurs à la destruction des leucocytes qui est plus active; elle n'est point en rapport avec leur production exagérée; les globules blancs sont en effet riches en nucléine dont la mise en liberté possède une influence réelle sur l'apparition de l'acide urique dans les urines; expérimentalement l'ingestion, l'injection de substances riches en nucléine telles que le thymus, la rate augmentent notablement son élimination et déterminent une leucocytose; dans une observation de Frankel où survient

une complication infectieuse et où le chiffre des leucocytes tomba de 84,000 à 48,000 puis à 30,000 on pratiquait tous les jours le dosage des matériaux azotés urinaires; on put voir parallèlement à la leucolyse l'acide urique dont l'élimination était au début en moyenne de 1 gr. 14 par 24 h. monter à 2 gr. 41, et l'urée de 16,50 à 22 gr.

f) Organes des sens et locomoteurs. Amaurose, rétinite leucémique, surdité, taches blanches sur les téguments (infiltrations leucémiques, Litten), purpura, hémorrhagies sous-cutanées, urticaire, œdèmes localisées, érythème noueux, sensations douloureuses sur le trajet des os, faiblesse des jambes.

Formes

A côté de tous ces symptômes et par suite de leur groupement particulier dans certains cas on a pu décrire plusieurs formes (Gilbert et Weil).

a) Une forme typique (celle-ci dessus décrite).

b) Une forme hémorrhagique. Dès le début il y a de l'anémie grave, une pâleur livide et une faiblesse très grande, les hémorrhagies sont profuses, les ganglions et la rate sont peu tuméfiés; ce type simule l'anémie pernicieuse ou le purpura infectieux.

c) *Forme pseudo-scorbutique*. — Dans cette forme les mêmes symptômes peuvent ne se montrer qu'au cours de la précédente, mais ici les lésions gingivales sont très accusées.

Etat du sang

Ainsi donc cliniquement la leucémie aiguë donne à première vue l'impression d'une forme maligne de

maladie infectieuse ; mais l'état du sang toujours identique à lui-même n'est pas celui des injections banales. Voici d'après A. Frankel quelle est la formule hémato-logique.

a) Diminution considérable du nombre des globules rouges et de leur teneur en hémoglobine avec altérations morphologiques des hématies telles qu'on les observe dans les anémies de haut degrés. Présence de rares globules rouges nucléés.

b) Augmentation variable du nombre des globules blancs parfois au point qu'il y a dans le sang autant de leucocytes que d'hématies.

c) Prédominance des *lymphocytes* grands et petits sur les autres types leucocytaires d'où le nom de lymphocy-thémie.

d) Absence des cristaux de Charcot-Robin dans le sang desséché (sauf de très rares exceptions).

Les lymphocytes de *dimensions inégales* petits et gros ont un noyau volumineux rond ou ovale ou coupé d'une encoche pauvre en chromatine, entouré d'un mince liseré protoplasmique dont le spongioplasma est très apparent et très basophile et ne contient pas de granulations. Ils se distinguent donc facilement des myélocytes mononuclées neutrophiles avec lesquels des observateurs inexpérimentés les ont souvent confondus.

e) Rareté des cellules éosinophiles et diminution relatives et absolue du nombre des leucocytes polynuclées.

f) Rareté des figures de karyrkinèse des éléments mononuclées du sang périphérique ; mais les mitoses

lymphocytaires peuvent abonder dans les infiltrats lymphoïdes du réseau capillaire et veineux de certains visières tels que les poumons et les reins, alors qu'elles manquent dans les vaisseaux cutanés. Leur apparition exigerait des conditions de ralentissement circulatoire vraisemblablement réalisés dans ces viscères.

g) Enfin sur la platine chauffante ces cellules lymphocytaires restent immobiles; il faut encore constater la fragilité des globules blancs de la leucémie aiguë qui présentent des altérations très rapides, des déformations leucocytaires.

Quand il se fait une infection purulente dans le cours d'une leucémie aiguë, un abcès par exemple, il y a réapparition des polynucléaires dans le sang.

Chez une femme qui, dans le cours d'une leucémie aiguë, subit une infection secondaire par colli-bacille, on put constater la disparition des monocléaires du sang presque sans être remplacés par les polynucléaires; du chiffre de 220.000 les globules blancs tombèrent à celui de 1200 par millimètre cube, et cette brusque leucolyse fut rapidement suivie par la mort.

h) Gilbert et Jolly ont ajouté deux points à la formule hémiatologique de Frankel.

a Degré faible de leucocythémie.

b Augmentation très notable vers la mort avec affaïssissement des tumeurs ganglionnaires.

Evolution. — L'évolution de cette maladie est fatale et rapide; elle tue toujours; jusqu'ici on n'a jamais eu un cas de guérison; la marche est contenue et progressive.

Durée. — La durée est essentiellement variable et des plus arbitraires; Walz classe les faits connus en prenant pour base leur durée en :

- Lymphocythémie suraiguë (2 semaines).
- aiguë (8 semaines).
- subaiguë (16 semaines).
- chronique plus de 16 semaines.

Ces formes de transition acheminent vers les types cliniques de lymphocythémie chronique, bien qu'on ait jamais vu une leucémie aiguë se transformer en lymphocythémie chronique.

Terminaison. — La terminaison est la mort soit par complications (hémorrhagiques, infectieuses, gangréneuses).

Diagnostic. — Le diagnostic n'est pas toujours facile; parfois il est facile quand on a tous les signes, mais souvent la leucémie aiguë revêt des allures bizarres pouvant simuler beaucoup d'autres maladies.

Le plus souvent on croit à un purpura hémorrhagique primitif ou secondaire; à un purpura infectieux, au scorbut, à la maladie de Wehrlof, de Darlow quand il y a des hémorrhagies abondantes fréquentes et répétées.

Quand ce sont les phénomènes anémiques qui prédominent on pense à une chlorose gravée, à de l'anémie pernicieuse progressive, à un néoplasme malin quel que part, à l'anémie splénique de Luzet.

Parfois quand les phénomènes prédominent au niveau de la cavité buccale ou pharyngienne, on a à discuter le diagnostic avec un chancre de l'amygdale, une angine

diphthéritique maligne, une angine gangréneuse ; quand les douleurs prédominent dans les os surtout au niveau des extrémités et que ces phénomènes chez un enfant, on peut penser au début d'une ostéomyélite aiguë ; enfin quand les phénomènes ganglionnaires sont appréciables, on peut penser à la pseudo-leucémie, à la pseudo-leucémie aiguë, à la lympho-sarcomatose aiguë enfin à une tuberculose ganglionnaire granulique ; il est donc toujours indispensable dans un cas douteux de pratiquer l'examen du sang, surtout en présence de tout cas de purpura anormal.

Anatomie Pathologique

Au point de vue anatomo-pathologique la leucémie aiguë est caractérisée d'après Gilbert et Weil, par les phénomènes suivants :

1° Il y a prolifération intensive des cellules des organes hématopoïétiques qui participent *tous* au processus pathologique (différence d'avec la leucémie chronique).

2° On note la présence de cellules mononucléaires et parfois de leucocytes en karyokinèse alors qu'on n'en rencontre pas dans la circulation dans les métastases du côté des organes.

3° Le réticulum lymphoïde est peu accusé ou même absent.

4° Le sang est rouge couleur framboise.

5° Il y a abondance des hémorrhagies, viscérales cutanées et muqueuses.

6° Il y a un faible développement des ganglions sous forme de tumeurs non fusionnées, la tuméfaction de la rate est modérée.

7° On note en outre la coloration rouge de la moelle des os, l'hypertrophie des amygdales et du tissu lymphoïde pharyngien et intestinal, la gingivite, la réapparition fréquente du thymus.

Pathogénie. — La pathogénie de cette maladie est le point le plus délicat à discuter ; il y a encore bien des inconnues et on en est bien souvent réduit à de simples hypothèses, quoiqu'il en soit trois points méritent un examen approfondi.

1^o La leucémie aiguë a-t-elle des relations avec la leucémie chronique ; sont-ce une seule et même affection ou bien deux affections essentiellement différentes ?

2^o D'où proviennent les éléments mononucléés ?

3^o Sous quelle influence prolifèrent-ils ou en d'autres termes quel est le *primum moveus* de la leucémie aiguë ; autant de points qu'il nous faut passer en revue.

1^o Relation de la leucémie aiguë, avec la leucocythémie chronique.

Certes le début soudain, la marche rapide fatale, un complexe symptomatique particulier, une formule hématologique spéciale sont particuliers à la leucémie aiguë.

Mais tous ces symptômes qui se groupent en si peu de temps pour constituer la forme aiguë peuvent apparaître dans la leucémie chronique ; d'autre part il n'est pas exceptionnel de voir la leucémie chronique changer d'allures, prendre une évolution rapide et se terminer en prenant la même évolution qu'une leucémie aiguë.

Donc pas de distinctions au point de vue clinique.

L'anatomie pathologique peut elle aider à séparer les deux maladies ; certes non ; peut-être dans la leucémie aiguë le processus est-il plus généralisé à tous les organes hématopoïétiques, peut-être les altérations de la moelle

sont-elles absentes ou minimales ; mais cela peut-il suffire pour différencier deux maladies si semblables sous d'autres rapports.

Certes il y a une formule hématologique particulière dans la leucémie (Frankel), mais cette formule est-elle constante. Il y a eu des discordances, s'attachant sur les lymphocytes mononucléaires groupés différemment par les auteurs, d'autre part Englisch, Eichorst, Haus, Leyden, Ambros, Hinterberger, Hirschlaff ont vu des cas de leucémie aiguë dont la formule hématologique semble différente ; dans ces cas il y eut prolifération des mono et des polynucléaires ; même chose dans les cas de Leyden, Englisch, Eichorst, Ambros ; d'autre part Klemperer a constaté un accroissement du nombre des cellules polynucléaires et conclut : ou bien qu'il y a des formes mixtes de leucémie (forme médullaire, forme liéno-ganglionnaire), ou bien que les choses sont encore plus compliquées qu'on ne croit. Enfin M. Hayem a également observé la prédominance des leucocytes multinucléés malgré une abondance remarquable des diverses variétés de leucocytes uninucléés.

Donc le type hématologique de la leucémie aiguë ne serait pas constant ; lui est-il réservé en propre (Gilbert et Weil). « Certains auteurs ont voulu confondre les lésions de la leucémie aiguë avec celles de la leucémie ganglionnaire et identifier la lésion hématologique des deux formes ; nous ne croyons pas ce rapprochement justifié ; dans une observation inédite de Jousset de leucémie liéno-ganglionnaire ou la moelle osseuse resta absolument intacte, la malade avait une rate et des ganglions

très volumineux ; l'affection évolua d'ailleurs rapidement (deux mois environ) ; dans le sang l'augmentation des leucocytes était énorme, et le rapport aux globules rouges était de $1/10$; l'augmentation portait uniquement sur les mononucléaires mais surtout les globulins ; on trouvait relativement peu de grands mononucléaires à gros noyau ; de plus, les lésions des globules rouges n'étaient pas celles d'une anémie progressive croissante. Frankel assure n'avoir jamais rencontré personnellement ni trouvé dans la science de cas de lymphocythémie pure évoluant chroniquement. Dans une observation de Van der Wey, il s'agit d'un cas de leucémie chronique où les leucocytes polynucléaires et mononucléaires granuleux prédominaient ; six semaines avant la mort, l'affection prit une marche aiguë en même temps que survenaient des symptômes hémorrhagiques ; l'auteur vit alors la formule sanguine se modifier ; la diminution des globules rouges fut progressive ; l'augmentation des globules blancs porte désormais sur les mononucléaires et les polynucléaires tombent de 30,7 à 3,7 pour 1000.

Donc il y a transformation possible de la leucémie chronique en leucémie aiguë ; on n'a point encore signalé le passage inverse (Gilbert et Weil).

2° D'où proviennent les lymphocytes ?

Ici deux explications peuvent être donnés.

1° La présence de globules blancs en trop grande abondance dans le sang ne serait due qu'à un cancer du sang (Bard).

2° La présence de globules blancs dans le sang ne serait

que la conséquence d'une superactivité des organes hématopoiétiques. Etudions ces deux théories.

Suivant Bard la leucémie est le cancer du sang comme l'épithéliome épidermoïde est celui de la peau, ce n'est pas la formation d'une tumeur solide qui caractérise le cancer mais l'accroissement du tissu pathologique. Dans la leucémie ce sont les leucocytes qui se multiplient sans cesse depuis le début de la maladie jusqu'à ce que la cachexie se produise ; il est vrai qu'on trouve en même temps une hypertrophie de la rate, des ganglions lymphatiques, du foie, de la moelle des os, du thymus et des capsules surrénales, des productions adénoïdes dans les organes, mais il ne s'agirait ici que d'une dilatation énorme du réseau capillaire gorgé de leucocytes ; les autres lésions sont constituées par de véritables apoplexies de globules blancs qui ont fait irruption hors des vaisseaux rompus sous leur pression.

L'augmentation des globules blancs serait, d'après Bard, d'origine cancéreuse et ne serait pas la conséquence de l'hypertrophie de certains organes pour les raisons suivantes :

1° Assez souvent il y a leucémie sans hypertrophie.

2° La leucémie précède souvent l'hypertrophie.

3° L'épithélium propre de la rate, de la moelle des os des ganglions lymphatiques possède des caractères histochimiques et biologiques différents des leucocytes.

Or, on ne voit jamais un tissu se transformer dans un autre, mais les cellules propres ne produisent que des éléments de même nature ; de plus la caractéristique des tumeurs malignes consiste seulement dans leur accrois-

sement progressif et rapide par la multiplication des cellules et dans leur composition en jeunes éléments embryonnaires. S'il ne se produit aucune tumeur, cela tient à cette particularité du tissu sanguin d'être liquide et par conséquent de ne pouvoir produire que des tissus liquides ; les symptômes généraux et la cachexie consécutifs au cancer du sang dépendent comme dans tous les autres cancers de la suppression du tissu affecté. Le nombre inoui des nouvelles cellules agit ici d'une façon mécanique et par des propriétés biologiques propres.

Frankel ayant examiné immédiatement après la mort des préparations par frottis et des coupes de la rate, des ganglions et de la moelle osseuse, a pu se convaincre que les ganglions hypertrophiés représentent le centre principal de production des lymphocytes, mais non le seul « ces formes juvéniles de globules blancs sont, dit-il, issues des points les plus divers de l'appareil hématopoïétique, non seulement des ganglions mais des follicules clos, échelonnés le long du tube digestif, des corpuscules de Malpighi, de la rate, voire même du tissu adénoïde lymphocytaire existant normalement dans la moelle osseuse.

Il serait donc inadmissible d'employer le terme de lymphémie dans le sens qu'on lui attribuait autrefois pour indiquer la provenance exclusivement ganglionnaire des lymphocytes ; on doit comprendre sous cette désignation un état de sang dans lequel la prédominance des éléments leucocytaires *jeunes ou juvéniles* constitue le critérium de la formule hématologique ; il faudrait donc remplacer l'expression lymphémie par celle de lymphocythémie.

Relativement à la signification des grands lymphocytes dans la leucémie aiguë, Frankel adopte les conclusions de Benda ; celui-ci rappelle la structure schématique du follicule lymphatique : ce follicule est circonscrit par une enveloppe conjonctive à travers laquelle passent les vaisseaux lymphatiques afférents et efférents il est entouré par un système de cavités trabéculaires dont les mailles, revêtues de cellules endothéliales, limitent des sinus dits lymphoïdes, en rapport de continuité avec les lymphatiques afférents et efférents ; ces sinus lymphoïdes sont adjacents aux parties périphériques, du follicule, lesquelles ne sont qu'un congloméral de cellules à noyau très chromatique bordé par un croissant protoplasmique extrêmement mince ; ce sont là les petits lymphocytes groupés concentriquement et se déroulant en spirale de dedans en dehors au sein du follicule. Brucke a désigné ces amas de lymphocytes sous le nom de *couche germinative*, celle-ci borde la région centrale du follicule ou *centre germinatif* de Flemming constitué par des éléments cellulaires relativement volumineux dont le noyau assez pauvre en chromatine est centré par un nucléole. Le centre germinatif est l'endroit où, normalement, on trouve des figures de division indirecte nucléaire ; c'est là d'après Flemming que se forment les lymphocytes.

Benda, fait remarquer que les cellules des centres germinatifs sont de toutes les formes leucocytaires les plus volumineuses ; les cellules qui en dérivent et qui occupent la partie externe de la couche germinative ont des dimensions moitié moindre ; dans les organes lymphoïdes des

sujets atteints de leucémie aiguë, continue Benda, les diverses zones considérées sont confondues. Tout le ganglion est uniformément infiltré de cellules analogues à celles des centres germinatifs et de petits lymphocytes ; les premières ont débordé le centre et la couche externe du follicule pour se répandre dans la totalité du ganglion ; dans un ganglion normal les vaisseaux sanguins au moment où ils traversent la zone périphérique des follicules ne sont presque pas ramifiés ; ce n'est qu'au niveau des centres germinatifs qu'ils se capillarisent, dans la leucémie aiguë des arborisations capillaires sillonnent dans tous les sens le ganglion dans lequel s'est développé dit Benda, un tissu néoplasique ayant dans son ensemble les caractères histologiques du centre germinatif lui-même.

On comprend dès lors que, non seulement les lymphocytes mais encore les éléments morphologiquement identiques à ceux qui normalement occupent les centres germinatifs pénètrent plus facilement dans les voies lymphatiques efférentes et dans le torrent circulatoire : il en résulte une lymphocytémie ; sur les préparations d'organes leucémiques, les figures de division appartiennent aux formes cellulaires volumineuses du type centro-germinatif et aussi plus rarement aux petits lymphocytes.

Dans la moelle osseuse, dans la rate, ce processus de prolifération excessif et irrégulier des cellules matricielles d'où dérivent normalement les corpuscules lymphocytaires se juge dit Benda, par l'extension de ces cellules jeunes dans des territoires de l'appareil hématopoïétique où à l'état physiologique, s'effectue leur maturation et leur spécialisation ; ces éléments jeunes sont charriés en

grand nombre dans la circulation sanguine, alors que dans les conditions normales on en trouve qu'exceptionnellement dans le sang ; l'activité de division karyokynétique des éléments lymphocytaires se retrouve non seulement dans les parties de l'appareil hématopoiétique primitivement intéressé par le processus morbide, mais encore au niveau des lymphomes disséminés dans les viscères, dans l'épaisseur de la peau. Dans le sang, on rencontre aussi quoique plus rarement des karyomitoses, des globules blancs.

3° Nous venons de voir de quels organes proviennent les lymphocytes ; il nous faut actuellement rechercher le *primum movens* de la prolifération lymphocytaire ; est-ce à la suite d'une intoxication à la suite d'adultération d'organes importants (foie rate), adultération prenant le type d'une auto-intoxication chronique ; il semble qu'on ait pris ici l'effet pour la cause, et il y a un argument qui ne va pas du tout avec cette théorie, c'est celui qui est tiré des femmes leucémiques mettant au monde des enfants sains et cela dans les diverses formes de myélémie et de lymphémie.

Est-ce à la suite d'une infection et la maladie dite leucémie aiguë serait-elle d'origine infectieuse, il semble qu'ici on soit dans le vrai ; la brusquerie de son invasion la gravité des phénomènes morbides, la rapidité de son évolution hémorrhagipare dans la plupart des cas, ce qui indique bien une superinfection d'origine microbienne, montrant l'analogie qu'on doit faire entre cette maladie et les maladies infectieuses hémorrhagipares ; comme toutes les maladies infectieuses elle s'observe à tous les

âges chez les fœtus (Siefert) le nouveau-né (Pollmann), l'enfant, l'adolescent, l'homme mur, le sexe, les professions n'ont pas d'importance ; elle apparaît, soit sans cause connue, soit à la suite ou au cours de maladies infectieuses (influenza, syphilis héréditaires ou acquise malaria, diphthérie, suppurations anciennes, rhumatisme articulaire aigu), soit dans des états anémiques soit après des traumatismes de la rate, des os longs ; les auto-intoxications (troubles gastro-intestinaux) l'alcoolisme, la grossesse, l'accouchement y prédisposent ; ainsi donc les maladies infectieuses les plus diverses tiennent la plus grande place dans les antécédents des leucémiques aigus ; elles ont à la longue suscité dans les centres germinatifs des follicules une suractivité formatrice démontrée histologiquement ; les lymphocytes s'accumulent alors dans les organes hématopoiétiques et dans le sang, et se substituent ainsi que l'ont remarqué tous les observateurs, aux autres types leucocytaires mieux différenciés pour la défense de l'organisme contre les agents infectieux ; la sécurité de l'organisme ne tarde pas à être gravement compromise : les fonctions phagocytaires et antitoxiques se réduisent à un minimum incompatible avec la vie ; les organes des leucémiques deviennent la proie d'une telle invasion bactérienne que des nécroses massives frappent les nodules lymphadéniques et donnent encore le change au clinicien sur la véritable nature de la maladie ; la leucémie aiguë est un lymphocytome des organes hémato-poiétiques fatalement compliqué et aggravé par des auto-infections suraiguës, mais quel est le primum movens de la multiplication lymphocytaire ?

est-ce dû à une infection microbienne par des cocci dans le sang (Hintze) dans les ganglions (Hunterberger, Powyssotsky, Osterwalo), ou par le staphylocoque, streptocoque, coli bacille (Frankel-Hurterberger) ou enfin par des hématozoaires (Mannaberg, Lowit).

Mannaberg aurait vu dans le corps cellulaire des lymphocytes d'un sujet atteint de leucémie aiguë, des corpuscules bien limités laissant apercevoir, même à basse température quelques mouvements amiboïdes, les méthodes de coloration permettaient d'écarter l'idée de dégénérescence leucocytaire ; l'efficacité de la quinine militerait en faveur de l'interprétation parasitaire, cela ne se verrait pas dans tous les cas.

Lowit, dans les cas de lymphémie, n'aurait trouvé que rarement des parasites dans le sang des vaisseaux périphériques, mais dans les organes hématopoïétiques sur le cadavre il aurait rencontré un amœbien plus petit et différent de l'hœmamœba magna qu'il propose d'appeler hœmamœba leukœmiœ pawa vivax ; ce parasite serait intra-cellulaire et vraisemblablement intra-nucléaire ; le cobaye et le lapin seraient inoculables ; Lowit se montre du reste éclectique : « Les leucémies, dit-il, doivent être divisées en formes parasitaires et en formes non parasitaires en ce qui concerne l'étiologie et en formes chroniques ou aiguës au point de vue de l'évolution clinique.

À côté de ces cas positifs il nous faut signaler les cas négatifs ou l'examen microscopique et les inoculations aux animaux de sang ou d'organes n'ont rien fait découvrir (Frankel Westphal, Guttman, Litten, Askanazy Gilbert et Weil, Picot, Sabrazès, etc).

CONCLUSIONS

1° Il y a deux variétés de leucémie : 1° la leucémie-myélogène ou myélocitaire ; 2° la leucémie lymphatique ou lymphocytaire.

2° Ces deux variétés sont facilement différenciées par l'examen du sang.

Le tableau suivant fait bien voir les différences.

1° LEUCÉMIE MYÉLOGÈNE

2° LEUCÉMIE LYMPHATIQUE

a) Présence de cellules mononuclées neutrophiles ou myélocytes neutrophiles.

a) Absence.

b) Présence de leucocytes mononuclées éosinophiles ou myélocytes éosinophiles.

b) Absence.

c) Augmentation des neutrophiles, des éosinophiles et des Mastzellen.

c) Rareté ou absence.

- | | |
|---|---|
| d) Présence de formes naines et géantes de globules blancs. | d) Formes naines et géantes de lymphocytes seulement. |
| e) Présence de globule mitosiques. | e) Rareté. |
| f) Présence de globules rouges nucléés. | f) Rareté. |
| g) Le pourcentage des lymphocytes par rapport à la normale est <i>souvent très diminué</i> , mais le nombre absolu de ces cellules reste assez élevé. | g) Augmentation énorme des lymphocytes grands et petits. |
| h) Les polynuclées neutrophiles se maintiennent toujours à un taux élevé dans la leucémie myélogène mais la teneur pour cent est abaissée. | h) Diminution relative et absolue du nombre des leucocytes polynuclées. |
| i) Augmentation de volume et de nombre des plaques sanguines. | i) Absence. |
| j) Présence de cristaux de Charcot-Robin tyrosine dans le sang desséché. | j) Absence. |

3° La leucémie aiguë est une lymphocyte née d'origine infectieuse ou un lymphocytome des organes hématopoïétiques et du sang fatalement compliqué et aggravé par des auto-infections suraiguës.

4° La multiplication exagérée des lymphocytes, leur passage rapide, aux stades jeunes de leur développement dans le torrent circulatoire, passage facilité par des dispositions anatomiques nouvelles, leur aptitude à se greffer dans les petits foyers adénoïdes de l'organisme si abondamment répandus, foyers dans lesquels ils arrivent mécaniquement, apportés par la circulation lymphatique et sanguine, et où ils continuent à se diviser donnant naissance à d'autres lymphocytes qui forment *in situ* des nodules lymphoïdes supportés par un fin reticulum fibrillaire. Tous ces facteurs représentent le processus fondamental de la leucémie aiguë et donnent la clef des formations lymphomateuses secondaires.

Vu par le président de la Thèse :
C. POTAIN.

Vu par le Doyen :
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

- GAUCHER. — Leucocythémie aiguë, *Progrès médical*, 1881 page 445.
- GRUNEWALD. — Marche rapide de la leucomie chez enfant. *Berlin klin woch*, 31 août 1885.
- GREENE. — Leucémie aiguë dans grossesse, *N. York. med. journal*, janvier 1888.
- GLAESER. — Leucémie splénique et médullaire à marche suraiguë. *Deustsch med. Woch*, n° 29, p. 644, 1887.
- BARD. — Leucocythémie considérée comme un cancer du sang. *Lyon médical*, 12 février 1888.
- MAYET. — Etude sur le sang dans la leucocythémie. *Lyon médical*, 1^{er} avril 1888.
- EBSTEIN. — Leucémie aiguë et pseudo leucémie. *Deutsch. arch. f. klin med. Band*, XLIV, p. 343, 1889.
- BAISSAS. — Etude de sang leucocyth. *Thèse*, Lyon 1890.
- OBRATZON. — Leucémie aiguë. *Deutsch med. Woch*, 1890, n° 50, p. 1150.
- HINDERBURG. — Leucémie aiguë. *Deutsch arch. f. klin med. Band*, 1890.
- ASKANASY. — Leucémie aiguë. *Wirchow's Arch. Band*, 1890.
- LEYDEN. — *Thèse*, Berlin 1898,
- WESTPHAL. — Leucémie aiguë. *Munch med. Woch*, 1890, n° 1.
- GUTTMANN. — Leucémie aiguë. *Berlin klin Wochensc*, n° 46, p. 1109, 9 novembre 1891.

- HINTERBERGER. — Un cas de leucémie aiguë. *Deutsch arch. f. klin med.*, XL, VIII, p. 324, 1892.
- TROJE. — Leucémie et pseudo leucémie. *Berlin klin Woch.*, n° 12, p. 285, 21 mars 1892.
- PAVLOWSKI. — Etiologie de la leucémie. *Deutsch med Woch.* n° 28, p. 641, 1892.
- MICHEL DANSAC. — Leucocythémie suraigu à forme de purpura hémorrhagica. *Médecine moderne*, 20 octobre 1892.
- NOBEL. — *Semaine médicale*, 1892.
- GREIWE. — Leucémie rapidement mortelle après un traumatisme. *Berlin klin Woch.*, p. 825, 1872.
- EICHORST. — Leucémie aiguë. *Arch. fur. anat. path. virchow's.* CXXX, d. 1893.
- VERSEMAYER. — Leucémie. *Munch med. woch.*, p. 564, 1893.
- MICHEL DANSAC. — Leucocythémie suraiguë d'emblée. Retour des éléments du sang et de la rate à l'état hématopocitique embryonnaire. Sarcome suraigu ou cancer primitif du sang. *Gazette hebdomadaire de Paris*, n° 10 et 11, 1893.
- AMBROS. — *Thèse* Munich, 1893.
- LIFFRAN. — Leucocythémie aiguë. *Thèse* de Bordeaux, 1893.
- YEGOROVSKI. — Modifications morphologiques des globules blancs dans les vaisseaux sanguins. *Thèse* St-Petersbourg, 1894.
- BARBIER. — Leucémie adénie, pseudo leucémie. *Gazette hebdomadaire de Paris*, 3 février 1894.
- HINTZE. — *Deutsch arch. med.* 1894. *Semaine médicale* 1894.
- NICOLAS PANE. — La leucémia. Naples 1895.
- MUIR. — Leucémie aiguë. *Journal of patholog. and bactér.*, x 1895.
- BENDA. — *Deutsch med. Woch.*, 1895.
- HAYEM. — Des globules blancs mononucléaires du sang. *Soc. de Biologie*, 22 avril 1895.
- FRANKEL. — Sur la leucémie aiguë. *Deutsch med. Woch.* 1895, et comptes rendus du Congrès de Berlin, 1897.
- MANNABERG. — Congrès de méd. int. de Wiesbaden, 1896. *Wiener klin Woch.*

- MULLER. — *Joh resber für kinderheilk*, Bd 43, 1896.
- GUMPRECHT. — Dégénérescence des leucocytes dans le sang leucémique. *Gazette hebdomadaire*, p. 440, 1896, 7 mai.
- JOLLY. — Différents globules blancs. Les numérations. *Arch. de méd. expr.* 1896.
- FRANKEL. — Leucémie aiguë avec paralysie faciale, 15^e congrès de méd. interne tenu à Berlin (9 au 12 juin 1897).
- LENHARTZ. — Trois cas de leucémie aiguë, Société de biologie de Hambourg. Séance du 12 octobre 1897. *Muncherer med. Woch.* 1897.
- HERRICK. — Leucémie aiguë. Réunion de l'Association médicale américaine tenue à Philadelphie, 1, 2, 3 et 4 juin 1897.
- DE RENZI. — *Semaine médicale*, 1897.
- BRADFORD et BATTY SHAW. — *Royal med. and chirurgial society*. London. Séance du 14 juin 1898.
- POLLMANN. — Guiball von Leutroemie beim neugeborenen, *Munch med. woch.*, 1898.
- SIEFART. — Monatsschrift f. geburtshilfe und Gynæk, Bd. xiii, Heft, 3 septembre 1898.
- HIRSCHLAFF. — Société de méd. interne de Berlin. Séance du 11 juillet 1898.
- CHANTEMESSE. — Le globule blanc. *Presse médicale*, décembre 1898.
- APERT. — *Bul. société anat.* 1898 et *Bulletin médical*, 1898.
- ERLICH et LAZARUS. — Sang normal et pathologique. *In spezielle pathologie und therapie, herausgegeben.* Von prof. Dr Hermann, nothnagel, Bd 1 theil, 1 Heft.
- ASKANASY. — Soc. de méd. interne de Berlin, 16 oct. 1899 et *Semaine médicale*, p. 368, 1899.
- FUSSELL JOPSON et TAYLOR. — *Philadel. med. Journal*, 1899.
- BEZANÇON et CLERC. — Leucémie aiguë. Soc. anatomique, 7 juillet 1899.
- LOWIT. — Congrès de médecine interne allemand. Carlsbad, avril 1899.
- REIMANN. — *Wiener klin Woch*, n^o 39, 1899.

GILBERT et WEIL. — *Arch. de médecine expérimentale*, mars 1899, n° 2.

MINKOWSKI. — Leucémie et leucocytose. xvii. Congrès de méd. de Carlsbad, 1899.

DENYS. — Congrès de Lille, août 1899.

SABRAZÈS. — Congrès de Lille, août 1899.

HAYEM et LION. — A propos de trois cas de leucocythémie à globules blancs mononucléaires. Soc. méd. des Hôpitaux, 9 mars 1900.

DOMINICI. — Considérations sur les leucémies. Soc. de biologie, janvier 1900.



BUZANÇAIS (INDRE), IMPRIMERIE F. DEVERDUN.
